

PCT

世界知的所有権機関

国際事務局

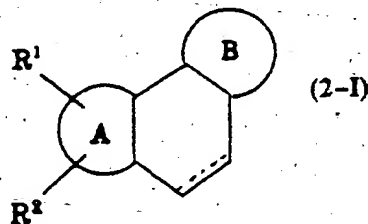
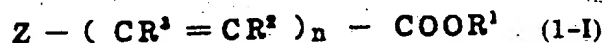
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6 C07C 53/00, 229/00, C07D 209/08, 215/14, 223/16, 265/36, 471/06, 487/04, 495/04, 521/00		A1	(11) 国際公開番号 WO96/13478
(21) 国際出願番号 (22) 国際出願日 PCT/JP95/02231 1995年10月31日(31.10.95)		(43) 国際公開日 1996年5月9日(09.05.96)	
(30) 優先権データ 特願平6/267287 1994年10月31日(31.10.94) JP 特願平7/166120 1995年6月30日(30.06.95) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) エーザイ株式会社(EISAI CO., LTD.)(JP/JP) 〒112-88 東京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 日比滋樹(HIBI, Shigeki)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市二の宮2-6-1-102 Ibaraki, (JP) 菊地浩一(KIKUCHI, Kouichi)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市稲荷前9-7 つくばね第2寮210 Ibaraki, (JP) 吉村寛幸(YOSHIMURA, Hiroyuki)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市松代5-9-34 Ibaraki, (JP) 永井光雄(NAGAI, Mitsuo)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市二の宮4-6-3-511 Ibaraki, (JP) 田上克也(TAGAMI, Katsuya)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市梅園2-5-8-306 Ibaraki, (JP) 阿部信也(ABE, Shinya)(JP/JP) 〒300-12 茨城県牛久市女化町1083-44 Ibaraki, (JP) 愛沼宇春(HISHINUMA, Icharu)(JP/JP) 〒302-01 茨城県北相馬郡守谷町久保ヶ丘3-4-8 Ibaraki, (JP)		永川純一(NAGAKAWA, Junichi)(JP/JP) 〒300 茨城県土浦市乙戸南1-22-8 Ibaraki, (JP) 宮本憲優(MIYAMOTO, Norimasa)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市谷田部4692-14-201 Ibaraki, (JP) 飛弾陸之(HIIDA, Takayuki)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市東新井34-6-202 Ibaraki, (JP) 小笠原堂管(OGASAWARA, Aichi)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市春日4-10-20-105 Ibaraki, (JP) 東 聖子(HIGASHI, Seiko)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市稲荷前9-7 つくばね第2寮109 Ibaraki, (JP) 田井健二(TAI, Kenji)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市稲荷前9-7 つくばね第2寮305 Ibaraki, (JP) 山中鼎司(YAMANAKA, Takashi)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市下広岡725-25 Ibaraki, (JP) 浅田 誠(ASADA, Makoto)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市松代5-5-23 Ibaraki, (JP) (74) 代理人 井理士 古谷 肇 外(FURUYA, Kaoru et al.) 〒103 東京都中央区日本橋堀留町1-8-11 日本橋TMビル Tokyo, (JP) (81) 指定国 AU, CA, CN, FI, HU, KR, MX, NO, NZ, RU, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告	

(54) Title: MONO- OR POLYENIC CARBOXYLIC ACID DERIVATIVE

(54) 発明の名称 モノ又はポリエンカルボン酸誘導体



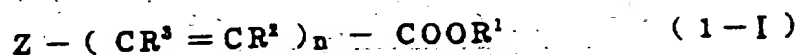
(57) Abstract

Novel retinoid-related compounds that can substitute for retinoic acid as preventives or remedies for various diseases and compounds that are antagonistic to retinoids, i.e., heterocyclic compounds represented by the general formula (1-I): $Z - (CR^1 = CR^2)_n - COOR^1$ or physiologically acceptable salts thereof, and compounds represented by general formula (2-I) or physiologically acceptable salts thereof. The compounds have a potent ability to combine with RARs and are efficacious in treating various diseases including various keratinization anomalies and rheumatoid arthritis.

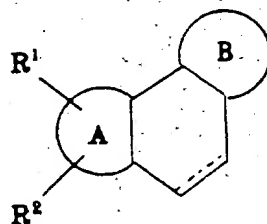
(57) 要約

様々な疾病に対する予防、治療薬としてレチノイン酸に代わる新たなレチノイド関連化合物及びレチノイドに対する拮抗作用を有する化合物の提供。

一般式 (1-I) で表されるヘテロ環含有化合物又はそれらの生理的に許容される塩。



一般式 (2-I) で表される化合物またはそれらの生理的に許容される塩。



(2-I)

本発明にかかる化合物は強力な RAR_β への結合能力を示し、各種角質化異常症、慢性関節リウマチ等の各種疾患の治療に有効である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DK	デンマーク	LK	スリランカ	PT	ポルトガル
AM	アルメニア	DE	ドイツ	LR	リベリア	RO	ルーマニア
AT	オーストリア	EE	エストニア	LS	レソト	RU	ロシア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LT	リトアニア	SD	スーダン
AZ	アゼルバイジャン	GB	イギリス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BB	バハマ	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SK	スロバキア
BE	ベルギー	GG	ギリシャ	MC	モナコ	SN	セネガル
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MD	モルドバ	SZ	スワジランド
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	TD	チュニジア
BM	バミューダ	GU	グアム	MK	マケドニア	TM	トルクメニスタン
BN	ブルネイ	HE	ハンガリー	ML	マリ	TR	トルコ
BO	ボリビア	IE	アイルランド	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
BR	ブラジル	IS	アイスランド	MR	モロッコ	UA	ウクライナ
BS	バハマ	IT	イタリア	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
BT	ブータン	JP	日本	MX	メキシコ	US	米国
BV	ブービヤ	KE	ケニア	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CA	カナダ	KR	韓国	NL	オランダ	VN	ベトナム
CC	ココス	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド		
CD	コンゴ	KZ	カザフスタン	PL	ポーランド		
CE	セネガル	LI	リヒテンシュタイン				

明 細 書

モノ又はポリエンカルボン酸誘導体

産業上の利用分野

本発明第1の態様はモノまたはポリエンカルボン酸誘導体またはそれらの生理的に許容される塩及びモノまたはポリエンカルボン酸誘導体またはそれらの生理的に許容される塩を含有する医薬に関する。

本発明第2の態様は複素環含有化合物に関する。更に詳しく述べれば、疾病の予防および治療において優れた作用を有する、新規な複素環含有化合物に関する。

発明の背景および先行技術

レチノイン酸（ビタミンA酸、略号RA）は、ヒト並びに他の哺乳類動物の成長や生命維持に必須の物質である。個体発生時には形態形成因子として、また成体においても分化・増殖に対して多岐にわたる作用を有することが知られている。例えば表皮においては角質化反応、毛髪形成や皮脂腺機能等に関与し、結合組織においては骨代謝、軟骨代謝に、免疫系では免疫機能調節、神経系では神経細胞の分化、血液系では血球細胞の分化・増殖、その他甲状腺・副甲状腺のホルモン等の分泌や標的臓器での機能を調節し、鉉質代謝、基礎代謝に関与することが知られている。これらレチノイン酸の多彩な生理作用は、細胞の核内に存在するレチノイドレセプター（RARs、RXRs）ファミリーを介して、直接遺伝子の発現を制御することにより発揮される。レチノイン酸には欠乏症のみならず、角質化異常、脱毛、骨・軟骨代謝異常等の過剰症も存在し、最近では急性前骨髄球性白血病や頭頸部偏平上皮癌、肺癌等でレチノイドレセプターの異常が明らかにされ、病態発症・進展の関与が報告されている。

これら多岐にわたるレチノイドの詳細な作用機序の解明と臨床的応用の可能性を追求するにあたり、レチノイドに拮抗する化合物の開発の必要性は大きい。レチノイドに拮抗する化合物として現在までにTD-550、TD-560 (Cell Biol. Rev., 25, 209 (1991))、Ro41-5253 (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89, 7129 (1992))が知られているが、RARsへの結合能力、レチノイドに対する拮抗作用いずれも不十分と考えられる。

また、レチノイドレセプターにはRARs、RXRsが知られており、それらは、細胞の核内に存在するステロイド/サイロイドレセプタースーパーファミリーの一員である。同じファミリーに属するレセプターとしてエストロゲンレセプター(ER)、サイロイドホルモンレセプター(TR)、ビタミンD₃レセプター(D₃R)、ステロイドホルモンレセプターが知られている。この中でもRXRsは、 α 、 β 、 γ のサブタイプを有し、そのリガンドが9-シスRAであると最近同定された。また、RXRsは、生理的にはRXRs、TR、D₃Rその他のレセプターらとヘテロダイマーを形成することが明らかとなった。RXRsはそれぞれのレセプター固有のリガンドと協同的に作用し、レチノイン酸、ビタミンD₃、甲状腺ホルモンの機能発現にヘテロダイマーを介して深くかかわることが明らかにされつつある。これら多岐にわたるRXRsの詳細な作用機序の解明と臨床的応用の可能性を追求するにあたり、RXRsに結合する化合物の開発の必要性は大きい。

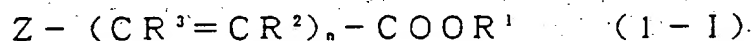
本発明者は、上述のごとき実情に鑑み鋭意研究を重ねた結果、下記に示すモノエンカルボン酸またはポリエンカルボン酸誘導体がRXRのアゴニスト作用を有し、医薬として有用であることを見いだした。モノエンカルボン酸またはポリエンカルボン酸誘導体を含有する先行技術としては、特開平2-76862号公報、EP0568898号公報等があるが、本発明化合物とは化学構造、薬効いずれの点でも異なる。

また、下記に示す複素環含有化合物が非常に強力なRARsへの結合能力、レチノイドに対する拮抗作用を有することを見出し、本発明を完成した。

複素環含有化合物としては、例えば特開平2-240058がレチノイドの過剰症に基づく副作用の点で改良されたアゴニスト作用を有するものとして開示されているが、本発明化合物とは化学構造、薬効いずれの点でも異なる。

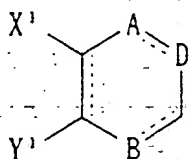
発明の開示

本発明第1の態様は、一般式(1-I)で表されるモノ又はポリエンカルボン酸誘導体またはそれらの生理的に許容される塩である。

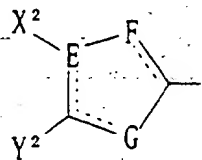


[式中R¹は水素原子またはカルボキシル基の保護基を表す。R²及びR³は同一又は相異なる水素原子、ハロゲン原子、直鎖低級アルキル基、分岐低級アルキル基、直鎖低級アルコキシ基、分岐低級アルコキシ基若しくはアリール基を表し、nは1～3の整数を表し、n個のR²及びn個のR³は同一でも異なってもよい。

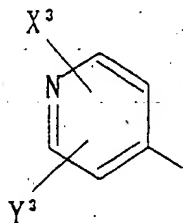
Zは式(1-II)、(1-III)又は(1-IV)



(1-II)



(1-III)



(1-IV)

{式中、A、B及びDはそれぞれ炭素原子、窒素原子、硫黄原子または酸素原子を意味し、炭素原子及び窒素原子は置換基を有していてもよい。X¹及びY¹は同一若しくは相異なる、水素原子、式-NR⁴R⁵で表される基、式-CR⁶R⁷R⁸で表される基、式-OR⁹で表される基、式-SR¹⁰で表される基、式-S(→O)R¹¹で表される基または式-S(→O)₂R¹²で表される基を表す(ここでR⁴及びR⁵は同一もしくは相異なる水素原子、直鎖低級アルキル基、分岐低級アルキル基またはシクロアルキル基を意味し、R⁶、R⁷及びR⁸は同一もしくは相異なる水素原子、直鎖低級アルキル基または分岐低級アルキル基を意味する。R⁹、R¹⁰、R¹¹及びR¹²は、水素原子、直鎖低級アルキル基または分岐低級アルキル基を意味する。ただしAまたはBが置換基を有していてもよい炭素原子である時、R⁴またはR⁵はAまたはBの置換基と一緒になって環を形成してもよい。)。また、X¹及びY¹は結合している炭素原子と一緒にあって、酸素原子、硫黄原子、窒素原子を含有していてもよい飽和または不飽和の環を形成していてもよく、この環は置換基を有していてもよい。また、この環の置換基はさらに一緒にあって酸素原子、硫黄原子、窒素原子を含有していてもよい飽和または不飽和の環を形成していてもよい。

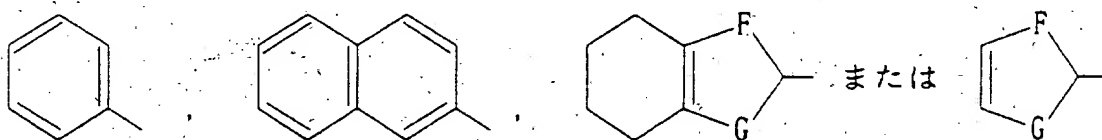
Eは炭素原子または窒素原子を意味し、F及びGはそれぞれ炭素原子、窒素原子、硫黄原子または酸素原子を意味し、炭素原子及び窒素原子は置換基を有していてもよい。X²及びY²は同一若しくは相異なる、水素原子、式-NR¹³R¹⁴で表される基、式-CR¹⁵R¹⁶R¹⁷で表される基、式-OR¹⁸で表される基、式-SR¹⁹で表される基、式-S(→O)R²⁰で表される基または式-S(→O)₂R²¹で表される基を表す(ここでR¹³及びR¹⁴は同一もしくは相異なる水素原子、直鎖低級アルキル基、分岐低級アルキル基またはシクロアルキル基を意味し、R¹⁵、R¹⁶及びR¹⁷は同一もしくは相異なる水素原子、直鎖低級アルキル基または分岐低級アルキル基を意味する。R¹⁸、R¹⁹、R²⁰及びR²¹

は、水素原子、直鎖低級アルキル基または分岐低級アルキル基を意味する。)。また、 X^2 及び Y^2 は一緒になって、酸素原子、硫黄原子、窒素原子を含有していてもよい飽和または不飽和の環を形成していてもよく、この環は置換基を有していてもよい。

X^3 及び Y^3 は同一若しくは相異なる、水素原子、直鎖又は分岐の低級アルキル基、直鎖又は分岐の低級アルコキシ基、シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、フルオロアルキル基又はハロゲン原子を示す。

----- は単結合または二重結合を意味する。} で表される基を意味する。

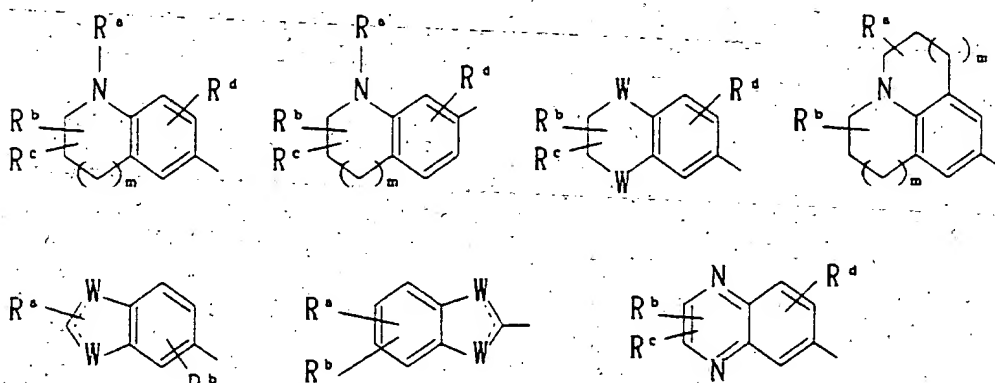
但し、Zが

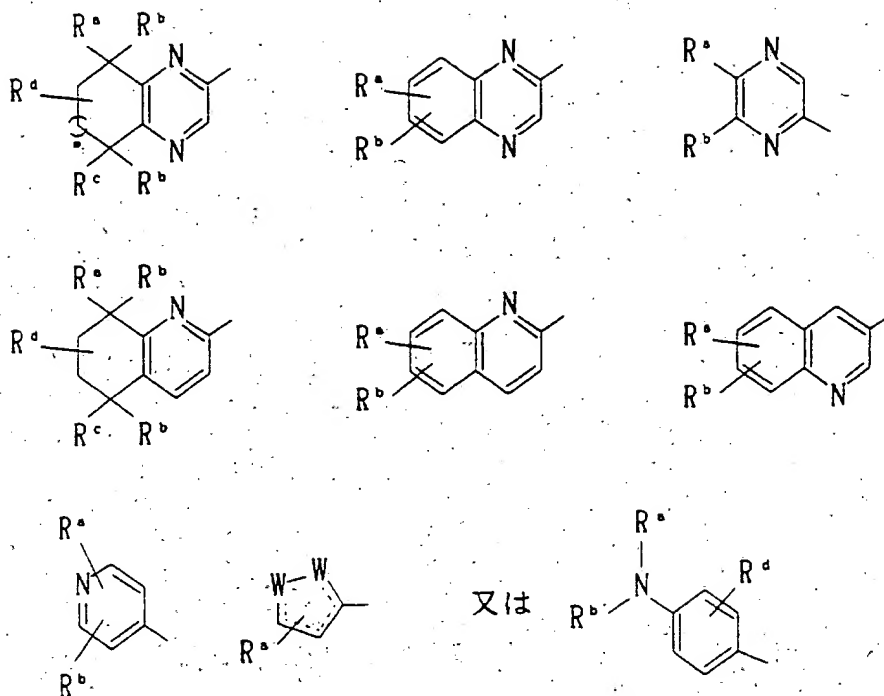


(式中、FおよびGは前記の意味を有する。)

で表される基である場合を除く。]

また、本発明の好ましい化合物として、Zが式

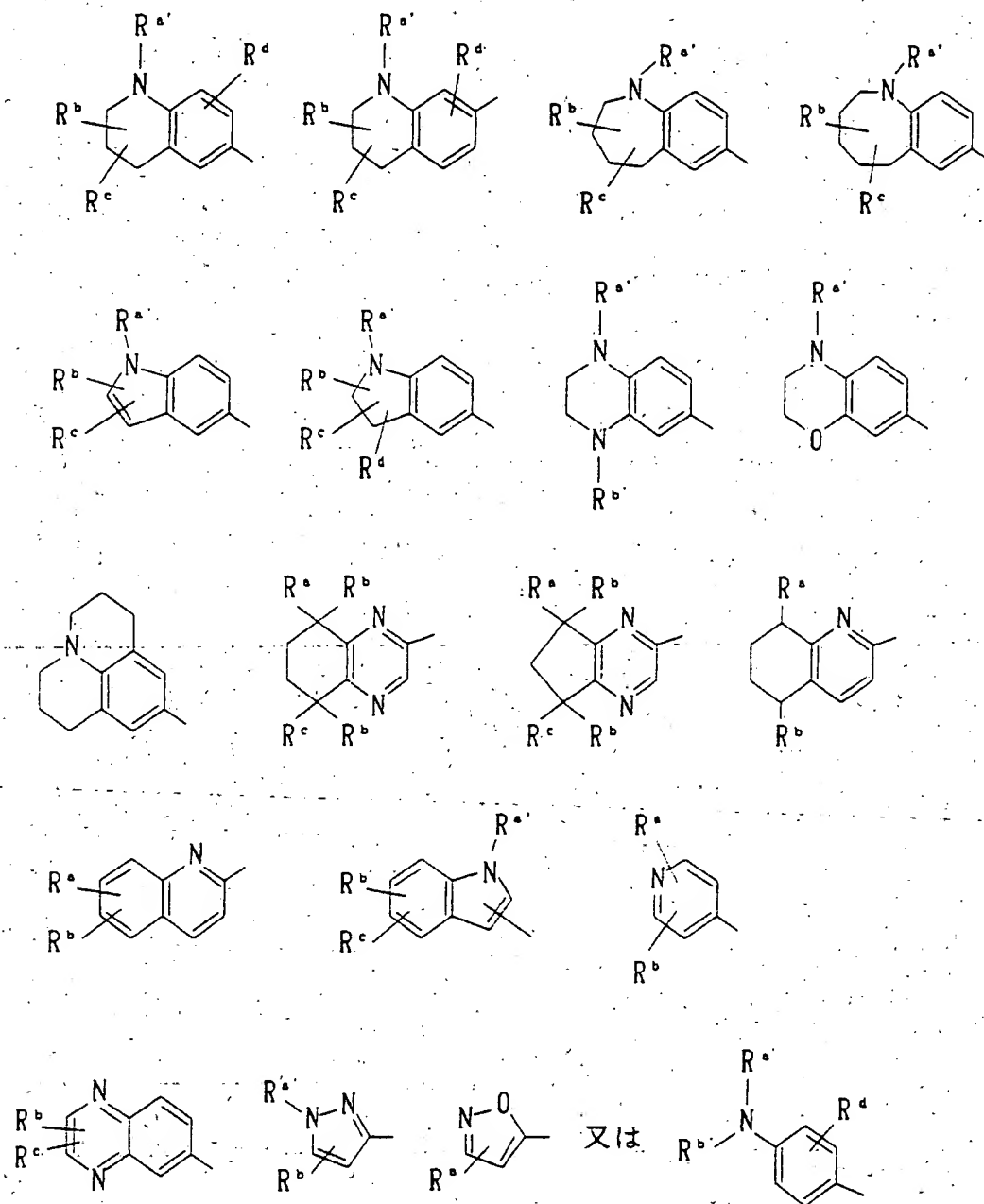




〔式中、 R^a 、 R^b 、 R^c 及び R^d はそれぞれ同一又は異なって水素原子、直鎖又は分岐の低級アルキル基、直鎖又は分岐の低級アルコキシ基、シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、フルオロアルキル基又はハロゲン原子を示し、これらの中の2個が一緒になって、酸素原子、硫黄原子、窒素原子を含有していてもよい飽和または不飽和の環を形成していてもよく、この環は置換基を有していてもよい。 R^a 及び R^b は水素原子、直鎖又は分岐の低級アルキル基、直鎖又は分岐の低級アルコキシ基、シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基又はフルオロアルキル基を意味する。 m は0～3の数、 m は0又は1、 W は $>NR^e$ 、 $>CR^eR^f$ 、 $>SR^e$ 、 $>S(\rightarrow O)$ 、 $>S(\rightarrow O)_2$ 、 O 、 N 、 CR^e 又は S (R^e 、 R^f 及び R^e は同一又は異なって水素原子、直鎖又は分岐の低級アルキル基、直鎖又は分岐の低級アルコキシ基、シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、フルオロアルキル基又はハロゲン原子を示す。)で表される基を示し、各基中の2個の W は同一でも異なってもよい。〕

で表される基であるモノ又はポリエンカルボン酸誘導体またはそれらの生理的に許容される塩を挙げることができる。

更に、本発明の好ましい化合物として、Zが式



で表される基であるモノ又はポリエンカルボン酸誘導体またはそれらの生理的に許容される塩を挙げることができる。

本発明において、 R^1 の定義にみられるカルボキシ基の保護基としては、メチル基、エチル基、プロピル基等の低級アルキル基が挙げられる。

本発明において、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 、 X^3 及び Y^3 の定義にみられる直鎖低級アルキル基とは、炭素数 1～6 の直鎖のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、アミル基、ペンチル基などを意味し、これらのうち好ましい基としてはメチル基、エチル基、プロピル基などを挙げることができ、分岐低級アルキル基とは、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、アミル基、イソペンチル基、ネオペンチル基などを意味し、これらのうち好ましい基としてはイソプロピル基などを挙げることができる。

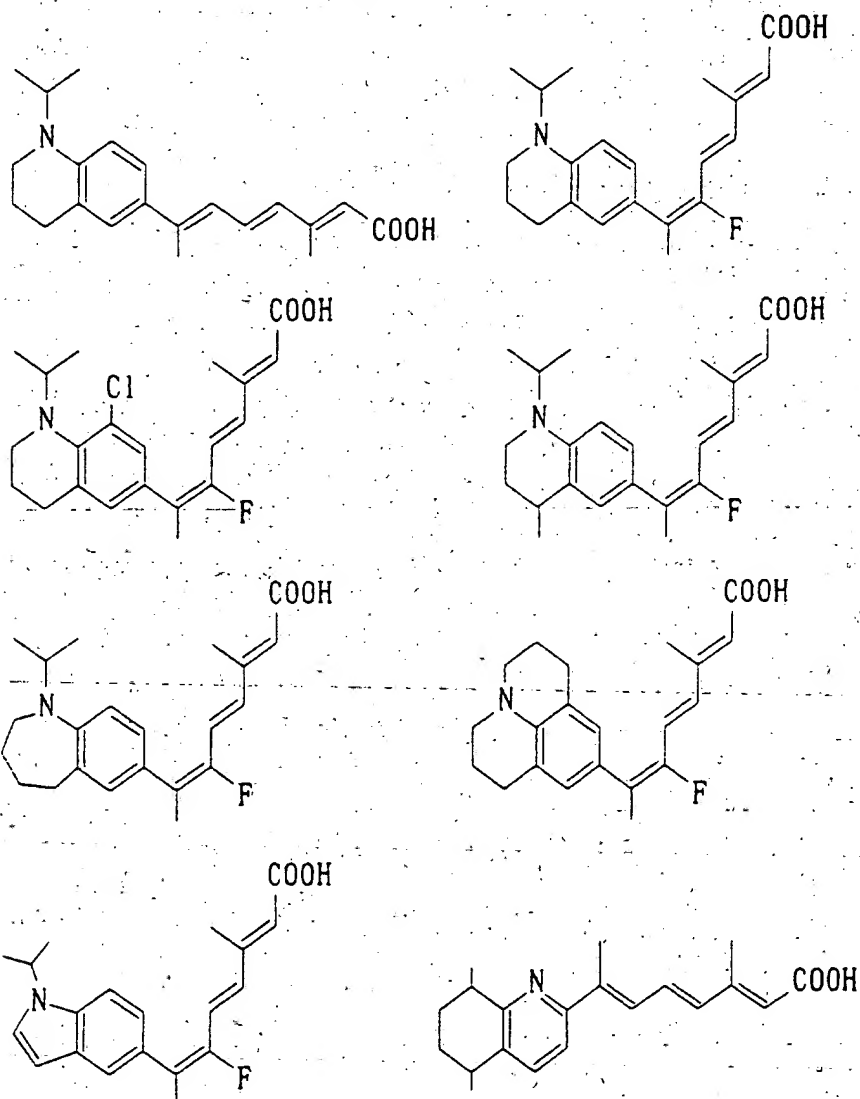
また、 R^2 、 R^3 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 、 X^3 及び Y^3 の定義にみられる直鎖低級アルコキシ基とは、炭素数 1～6 の直鎖のアルコキシ基、例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、n-ブトキシ基などを意味し、分岐低級アルコキシ基とは、イソプロポキシ基、sec-ブトキシ基などを意味する。また、 R^4 、 R^5 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 、 X^3 及び Y^3 の定義におけるシクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど炭素数 3～7 のシクロアルキル基等を挙げることができる。また、本発明におけるハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子または臭素原子を意味する。

また、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 、 X^3 及び

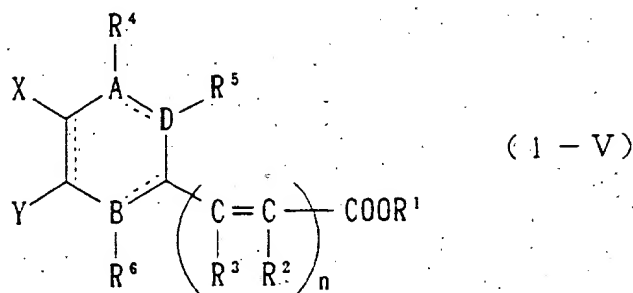
Y³の定義にみられるアリール基としてはフェニル基等が、ヘテロアリール基としてはフリル基等が、フルオロアルキル基としてはトリフルオロメチル基等が挙げられる。

またnは1～3の整数を表すが、n = 3がもっとも好ましい。

更に、一般式(1-I)で表される化合物の好ましい例としては次の各化合物を挙げることができる。



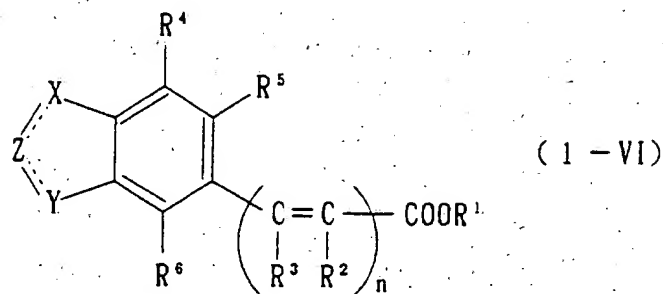
更に、一般式(1-V)で表されるモノまたはポリエンカルボン酸誘導体またはそれらの生理的に許容される塩である。



[式中R¹は水素原子または保護基を表し、R²、R³、R⁴、R⁵及びR⁶は水素原子、ハロゲン原子、直鎖低級アルキル基、分岐低級アルキル基、直鎖低級アルコキシ基若しくは分岐低級アルコキシ基を表し、X及びYは同一若しくは相異なる式-NR⁷R⁸で表される基、式-CR⁹R¹⁰R¹¹で表される基、式-OR¹²で表される基、式-SR¹³で表される基、式-S(→O)R¹⁴で表される基または式-S(=O)₂R¹⁵で表される基を表す(R⁷及びR⁸は同一もしくは相異なる水素原子、直鎖低級アルキル基、分岐低級アルキル基またはシクロアルキル基を意味し、R⁹、R¹⁰及びR¹¹は同一もしくは相異なる水素原子、直鎖低級アルキル基または分岐低級アルキル基を意味する。R¹²、R¹³、R¹⁴またはR¹⁵は、水素原子、直鎖低級アルキル基または分岐低級アルキル基を意味する。ただしR⁷またはR⁸はR⁴またはR⁶と環を形成してもよい。更に、X及びYは炭素原子を介して環を形成しても良く、該環は二重結合を含んでも良い。)。A、B及びDは炭素原子、窒素原子、硫黄原子または酸素原子を意味し、Dは存在しなくても良い。nは1～3の整数を表す。破線部分は単結合または二重結合を意味する。]

また、本発明の好ましい化合物として一般式(1-VI)で表される請求項1記載のモノ又はポリエンカルボン酸誘導体またはそれらの生理的に許容される

塩を挙げることができる。



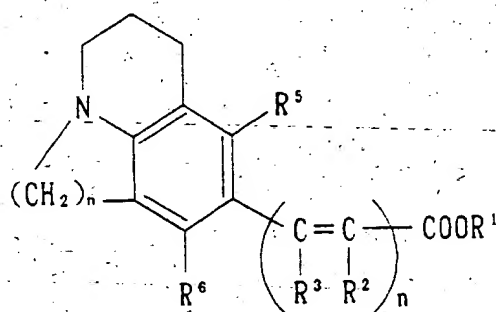
[X及びYは同一若しくは相異なる式 $-NR^7R^8$ で表される基または式 $-CR^9R^{10}R^{11}$ で表される基を表す(R^7 及び R^8 は同一もしくは相異なる水素原子、直鎖低級アルキル基、分岐低級アルキル基またはシクロアルキル基を意味し、 R^9 、 R^{10} 及び R^{11} は同一もしくは相異なる水素原子、直鎖低級アルキル基または分岐低級アルキル基を意味する。 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} または R^{15} は、水素原子、直鎖低級アルキル基または分岐低級アルキル基を意味する。ただし R^7 または R^8 は R^4 または R^6 と環を形成してもよい。)。Zは $-(CR^{16}R^{17})_l$ 、 $-(CR^{18})_m$ または $-(CR^{19}=CR^{20})_p$ を表す(R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 及び R^{20} は水素原子または低級アルキル基を表し、 l 、 m 及び p は1~4の整数を表す)。nは1~3の整数を表す。破線部分は単結合または二重結合を意味する。]

本発明において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} の定義にみられる直鎖低級アルキル基とは、炭素数1~6の直鎖のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、アミル基、ペンチル基などを意味し、これらのうち好ましい基としてはメチル基、エチル基、プロピル基などを挙げることができ、分岐低級アルキル基とは、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、アミル基、イソペンチル基、ネオペンチル基などを意味し、これらのうち好ま

しい基としてはイソプロピル基などを挙げることができる。 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 及び R^{20} の定義にみられる低級アルキル基とは、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、アミル基、イソプロピル基、sec-ブチル基、ter-ブチル基等を意味する。

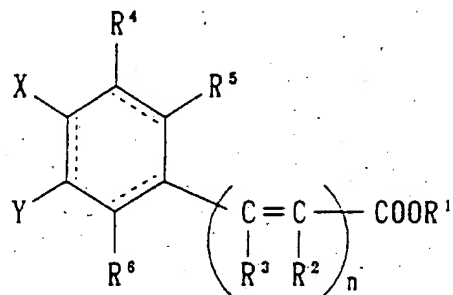
また、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 の定義にみられる直鎖低級アルコキシ基とは、炭素数1～6の直鎖のアルコキシ基、例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、n-ブトキシ基などを意味し、分岐低級アルコキシ基とは、イソプロポキシ基、sec-ブトキシ基などを意味する。また、 R^7 及び R^8 の定義におけるシクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど炭素数3～7のシクロアルキル基等を挙げることができる。また、本発明におけるハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子または臭素原子を意味する。

R^7 又は R^8 が R^4 又は R^6 と環を形成する場合の具体例としては、例えばXが NR^7R^8 で、Yが $CR^9R^{10}R^{11}$ で、 R^7 と R^8 で環を形成し、 $R^{10}R^{11}$ が水素原子で R^9 がn-プロピル基等の場合であり、この場合は R^4 と環を形成して



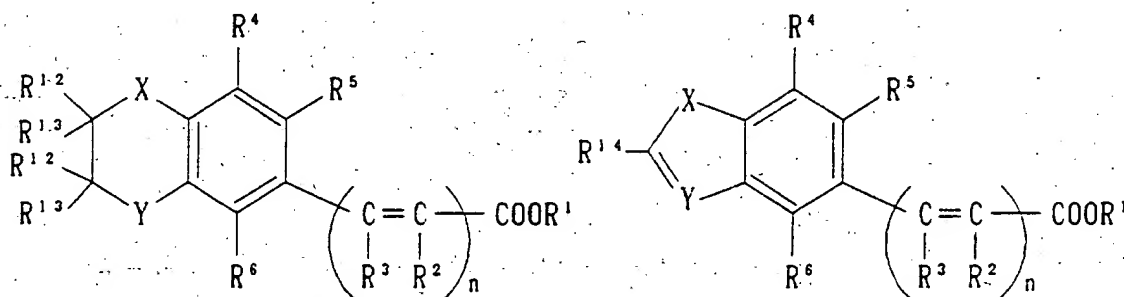
の化合物となる。

A、B及びDが炭素原子の場合、一般式(1-V)は



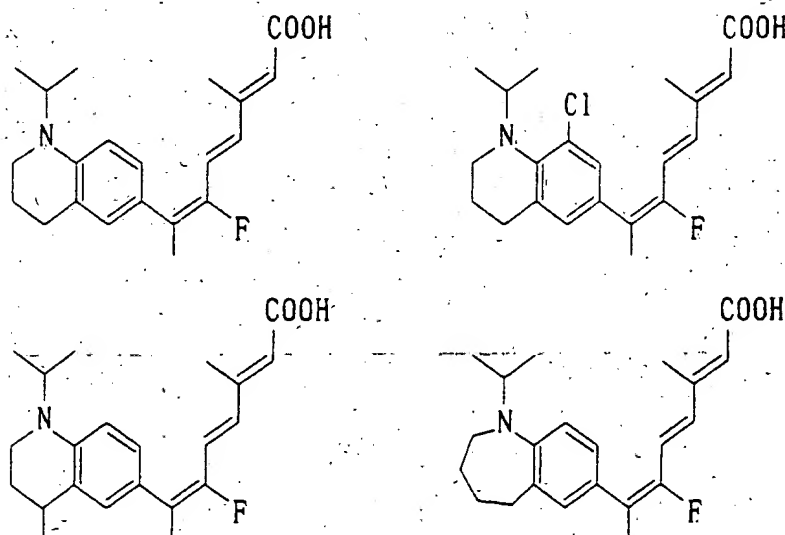
を意味する。

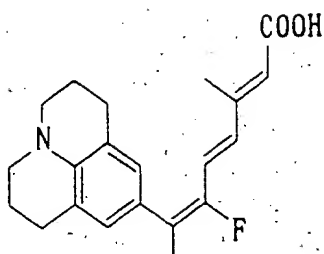
また、一般式(1-VI)中のZの定義にみられる1、m及びpの好ましい例としては1=1もしくは2、m=1及びp=1でありこれらの場合、具体的には



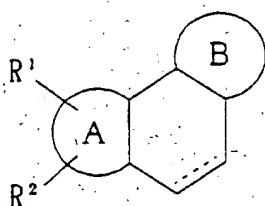
の化合物となる。またnは3がもっとも好ましい。

更に、一般式(1-V)で表される化合物の好ましい例としては次の各化合物を挙げることができる。



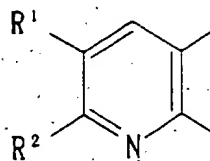
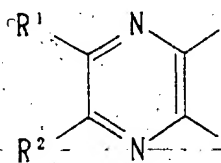


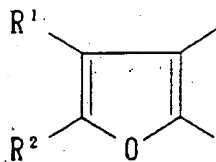
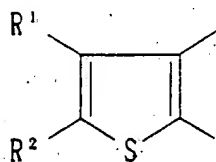
本発明第2の態様は、次の一般式(2-1)で示される複素環含有化合物またはそれらの生理的に許容される塩である。



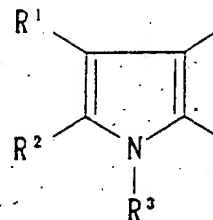
(2-1)

(式中 R^1 及び R^2 は水素原子、低級アルキル基、アルケニルアルキル基、アルキニルアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、低級アルコキシアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基または両者が一緒になって形成する、低級アルキル基により置換された5～7員シクロアルキル環を示し、該シクロアルキル環は場合により、硫黄原子、酸素原子、スルフィニル基、スルフォニル基又は式 $-N-R^3-$ (式中 R^3 は水素原子または低級アルキル基を意味する)で表される基を含んでもよい。破線部分は単結合または二重結合を意味する。Aは



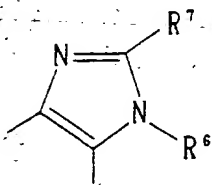
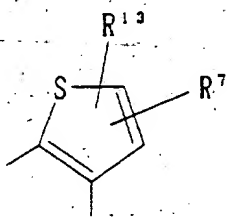
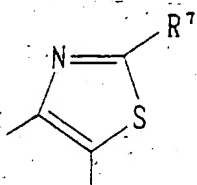
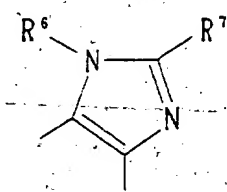
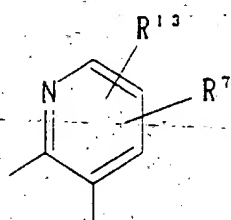
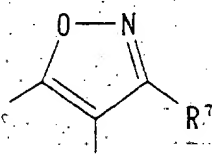
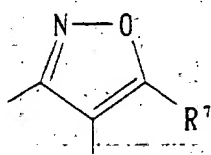
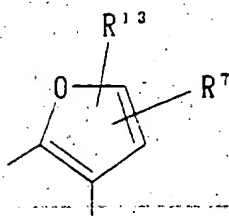
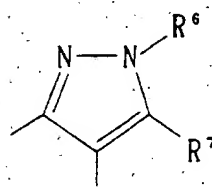
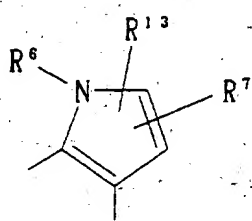
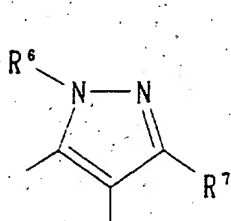


又は



を示す。

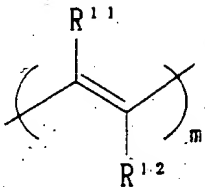
B は



を示す（式中R⁶は水素原子、低級アルキル基、アルケニルアルキル基、アルキ
ニルアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、低級アルコ

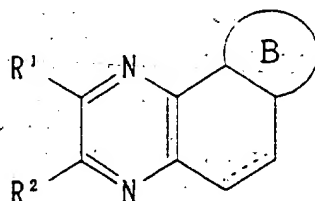
キシアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基またはヘテロアリールアルキル基を表し、 R^{13} は水素原子、低級アルキル基又は低級

アルコキシ基を表し、 R^7 は式 $-E-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-R^8$ を示す。(式中Eはアリール基、

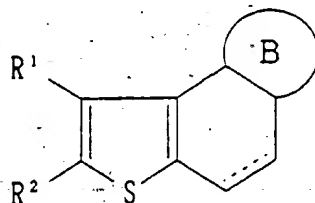
ヘテロアリール基又は式  を示す(式中 R^{11} 及び R^{12} は水素

原子又は低級アルキル基を表わし、 m は1～3の整数を表す。)。 R^8 は水素原子、水酸基、低級アルコキシ基または $-NR^9R^{10}$ (式中 R^9 、 R^{10} は同一、または相異なる水素原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、アリール基、ヒドロキシアリール基、ヘテロアリール基または R^9 、 R^{10} は、それらが結合している窒素原子と一緒になって窒素、酸素または硫黄原子を含んでもよい環を形成することができる)を意味する)。

さらに、本発明は一般式(2-II)または一般式(2-III)で表される化合物またはそれらの生理的に許容される塩である。



(2-II)

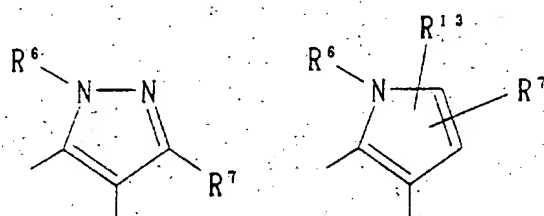


(2-III)

(式中 R^1 及び R^2 は水素原子、低級アルキル基、アルケニルアルキル基、アル

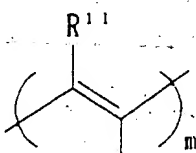
キニルアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、低級アルコキシアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基または両者が一緒になって形成する、低級アルキル基により置換された5～7員シクロアルキル環を示し、該シクロアルキル環は場合により、硫黄原子、酸素原子、スルフィニル基、スルフォニル基又は式 NR^3 （式中 R^3 は水素原子または低級アルキル基を意味する）で表される基を含んでもよい。破線部分は単結合または二重結合を意味する。

Bは式



を示す。（式中 R^6 は水素原子、低級アルキル基、アルケニルアルキル基、アルキニルアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、低級アルコキシアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基、またはヘテロアリールアルキル基を表し、 R^{13} は水素原子、低級アルキル基又は

低級アルコキシ基を表し、 R^7 は式 $-\text{E}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}^8$ を示す。（式中 E はアリール

基、ヘテロアリール基又は式  を示す（式中 R^{11} 及び R^{12} は

は水素原子又は低級アルキル基を表わし、 m は1～3の整数を表す）。 R^8 は水素原子、水酸基、低級アルコキシ基または $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ （式中 R^9 、 R^{10} は同一、または相異なる水素原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロ

キシラルキル基、アリール基、ヒドロキシアリール基、ヘテロアリール基または R^9 、 R^{10} は、それらが結合している窒素原子と一緒に（窒素、酸素または硫黄原子を含んでもよい環を形成することができる）を意味する。）

本発明化合物（2-I）～（2-III）における上記の定義にみられる低級アルキル基とは、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、アミル基、イソペンチル基、ネオペンチル基などを意味する。これらのうち好ましい基としてはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基などを挙げることができる。上記 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{13} の定義にみられる低級アルコキシ基とは、例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基などを意味する。 R^6 の定義中、シクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど炭素数3～7のシクロアルキル基をいう。また R^6 の定義にみられるシクロアルキルアルキル基とは上記のシクロアルキル基から誘導される基を示し、代表的なものとしてはシクロプロピルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル基などをあげることができる。また架橋環式炭化水素基とはアダマンチル、アダマンチルメチル基などを意味する。 R^6 、 R^9 、 R^{10} の定義にみられるアリール基とはフェニル基、ナフチル基などをいい、これらはメチル基、エチル基などの低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、水酸基などで置換されていてもよい。 R^9 、 R^{10} の定義にみられるヒドロキシアリール基とはフェニル基、ナフチル基などのアリール基に水酸基が結合した基を意味する。 R^6 の定義中アリールアルキル基とは上記のアリール基から誘導されたアリールアルキル基を意味する。好ましい基としてはベンジル、フェネチル基などをあげることができる。これらのうちアリール基は、メチル基、エチル基などの低級

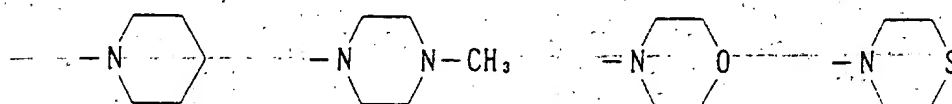
アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、水酸基などで置換されてもよい。

R^6 の定義にみられるヘテロアリアル基とはピリジル基、チアゾール基、ピリミジル基、フリル基、チエニル基など複素環から誘導された基を意味する。

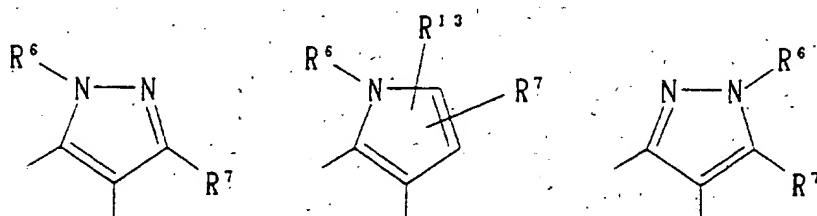
R^6 の定義中、ヘテロアリアルアルキル基とは上記のヘテロアリアル基から誘導された基をいい、例えばピリジルメチル基、ピリジルエチル基などをあげることができる。

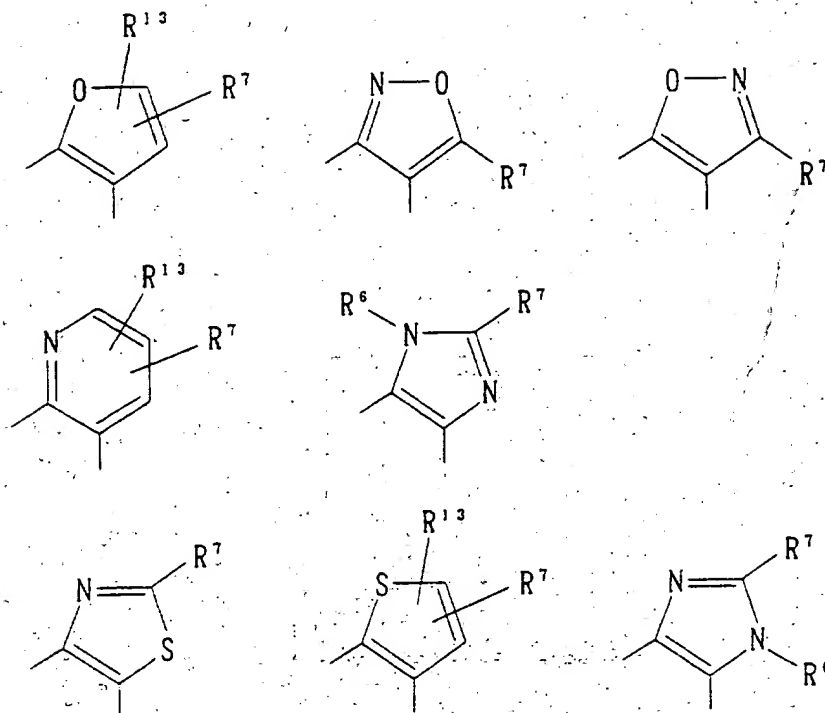
R^6 の定義にみられる低級アルコキシアルキル基とは、上記の低級アルコキシ基の定義から誘導される基を意味するが、例えばメトキシエトキシ基、メトキシプロポキシ基、エトキシエトキシ基などを意味する。

R^9 、 R^{10} の定義中「 R^9 、 R^{10} はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素または硫黄原子を含んでもよい環を形成することができる」とは、例えば次のような基をあげることができる。



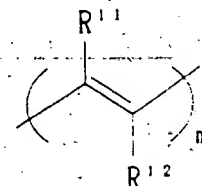
前記一般式(2-1)で表される化合物において、Bが置換され、かつ窒素原子(N)、酸素原子(O)、イオウ原子(S)からなる群からのヘテロ原子1又は2個を有する不飽和の5又は6員の複素環構造であり、この複素環式基としては次の構造が挙げられる。





〔式中、 R^{13} は水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を表し、 R^7 は

式 $-E-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-R^8$ を示す。(式中Eはヘテロアリール基又は式

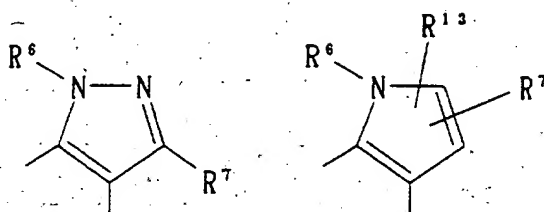


を示す(式中 R^{11} 及び R^{12} は水素原子又は低級アルキル基を表し、 m は1~3の整数を表す))。 R^8 は $-NR^9R^{10}$ (式中 R^9 、 R^{10} は同一、又は相異なるヒドロキシアリール基を表す。))

である化合物又はそれらの生理的に許容される塩。

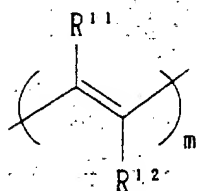
前記一般式(2-II)及び(2-III)において、 R^1 及び R^2 が、水素原子、アルケニルアルキル基、アルキルアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、低級アルコキシアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基であり、該シクロアルキル環は場合により、硫黄原子、酸

素原子、スルフィニル基、スルフォニル基又は式 NR^3 （式中 R^3 は水素原子又は低級アルキル基を意味する）で表される基を含んでもよい。Bが式



を示す。〔式中、 R^{13} は水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を表

し、 R^7 は式 $-\text{E}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^8$ を示す。（式中Eはヘテロアリール基又は式



を示す。（式中 R^{11} 及び R^{12} は水素原子又は低級アルキル基

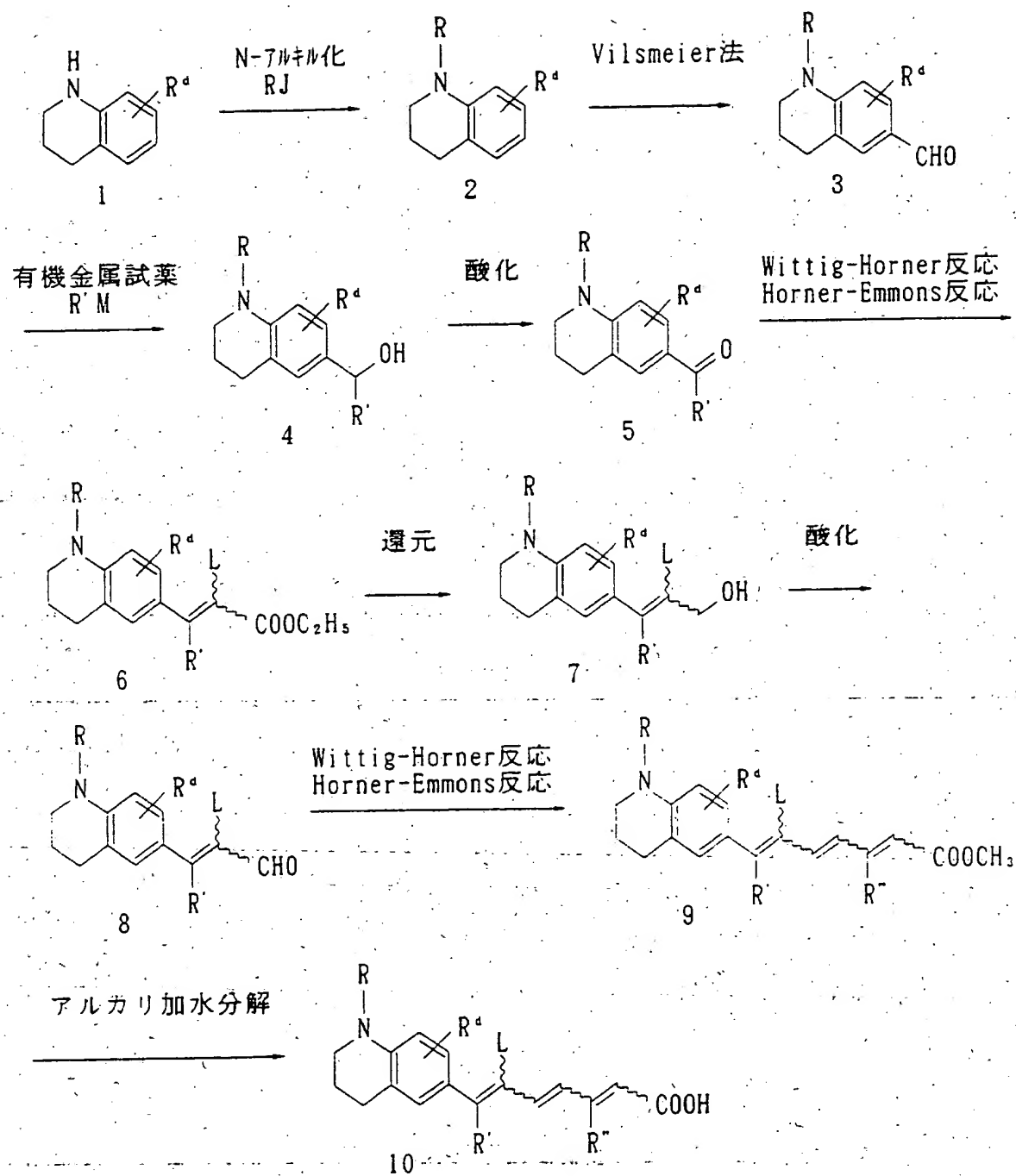
を表し、mは1～3の整数を表す。））〕

である化合物又はそれらの生理的に許容される塩。

なお、本発明において生理的に許容される塩とは慣用の無毒性塩類であり、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、燐酸塩などの無機酸塩、例えば酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩などの有機酸塩、または例えばアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸などのアミノ酸との塩などをあげることができる。更にNa、K、Ca、Mgなどの金属塩をとることもあり、本発明の生理的に許容される塩に包含される。

次に本発明の第1の態様の化合物を得るための代表的な製造方法について述べれば、以下の通りである。

製造方法 1



(一連の式中、 R^4 は前記の意味を示し、 R' 、 R'' 及び R''' はアルキル基を示し、 J はハロゲン原子を示し、 L は H 又はハロゲン原子を示す。また R^M は有機金属試薬を示す。)

製造方法 1

(i) 一般式 (2) で表される N -アルキル体は化合物 (1) に塩基の存在下、アルキルハライドを反応させることにより得られる。塩基としては炭酸カリウム、水素化ナトリウムなどがよい結果を与える。本反応の溶媒としては、 N,N -ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン類が用いられる。反応温度は、 0°C ~ 溶媒の沸点であるが好ましくは、 0°C ~ 80°C である。

(ii) 一般式 (3) で表されるアルデヒド体は、 N -アルキル体 (2) を Vilsmeier 法などにより得ることができる。

(iii) 一般式 (4) で表されるアルコール体は、アルデヒド体 (3) に、有機金属試薬、例えばグリニャール試薬や、有機リチウム試薬、有機リチウム銅錯体などを反応させ得ることができる。本反応の溶媒としてはジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル類が用いられる。反応温度は -78°C ~ 溶媒の沸点であるが、好ましくは -78°C ~ 20°C である。

(iv) 一般式 (5) で表されるケトン体は、アルコール体 (4) を、適当な酸化剤のもとで酸化させることにより得られる。酸化剤としては、活性化された二酸化マンガン、PCC、PDC、Swern 酸化、などがよい結果を与える。本反応の溶媒としては、ジクロロメタン、アセトンなど酸化剤によって酸化を受けないものが用いられる。反応温度は -78°C ~ 溶媒の沸点であるが、好ましくは -78°C ~ 20°C である。

(v) 一般式 (6) で表されるアクリル酸誘導体は、ケトン体 (5) に塩基の存在下、Wittig-Horner 反応もしくは、Horner-Emmons 反応を行うことにより得られる。塩基としては、水素化ナトリウム、ナトリウムアルコキサイド、 n

ーブチルリチウム、カリウム α -ブトキサイド、リチウムビストリメチルシリルアミドなどがよい結果を与える。本反応の溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、n-ヘキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどが用いられる。反応温度は -78°C ～溶媒の沸点であるが、好ましくは -78°C ～ 20°C である。

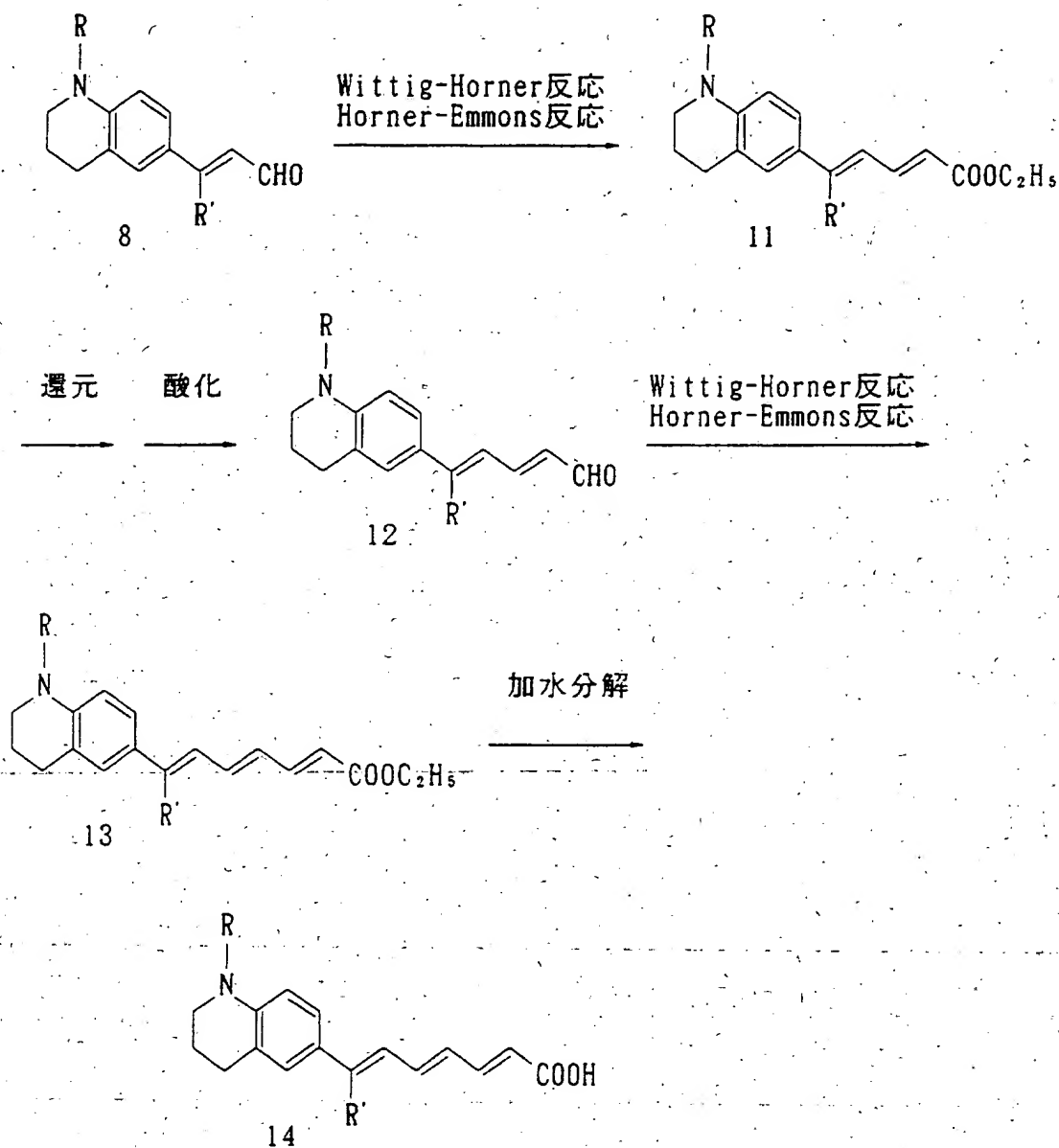
(vi) 一般式(7)で表されるアリルアルコール体は、アクリル酸誘導体(6)を適当な還元剤を用いて、還元することにより得られる。還元剤としては、ジイソブチルアルミニウムハイドライド、水素化ホウ素リチウムなどがよい結果を与える。本反応の溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンなどが用いられる。反応温度は -78°C ～溶媒の沸点であるが好ましくは、 -78°C ～ 20°C である。

(vii) 一般式(8)で表されるアルデヒド体は、アリルアルコール体(7)を(iv)と同様の方法で酸化することにより得られる。

(viii) 一般式(9)で表されるトリエンカルボン酸エステルは、アルデヒド体(8)に(v)と同様にWittig-Horner-反応もしくは、Horner-Emmons 反応を行うことにより得られる。

(ix) 一般式(10)で表されるトリエンカルボン酸誘導体はエステル体(9)を、塩基の存在下、加水分解することにより得られる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムの水溶液がよい結果を与える。本反応の溶媒としては、メタノール、エタノールなどのアルコール類が用いられる。反応温度は 0°C ～溶媒の沸点であるが、好ましくは、 20°C ～溶媒の沸点である。

製造方法 2

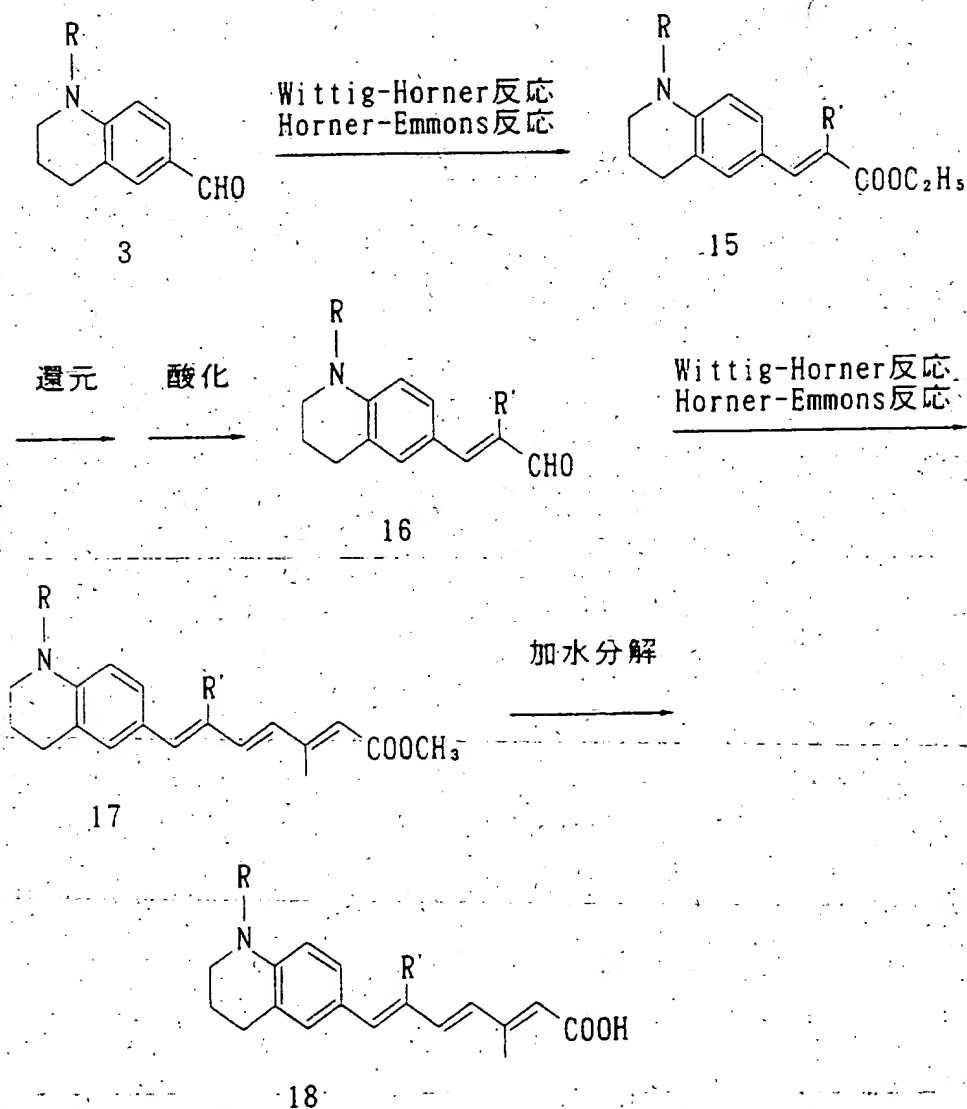


(式中、R 及び R' は前記の意味を示す。)

一般式 (1-1) で表されるジエンカルボン酸エステルは、アルデヒド体 (8) に塩基の存在下、Wittig-Horner 反応もしくは Horner-Emmons 反応を行うことにより得られる。次いで、通常用いられる方法により還元、酸化を行い、一般

式(12)で表されるアルデヒド体が得られる。次に、上記と同様にWittig-Horner反応もしくはHorner-Emmons反応を行い、一般式(13)で表されるトリカルボン酸エステルを得、常法により加水分解を行って、一般式(14)で表されるトリエンカルボン酸を得る。

製造方法3

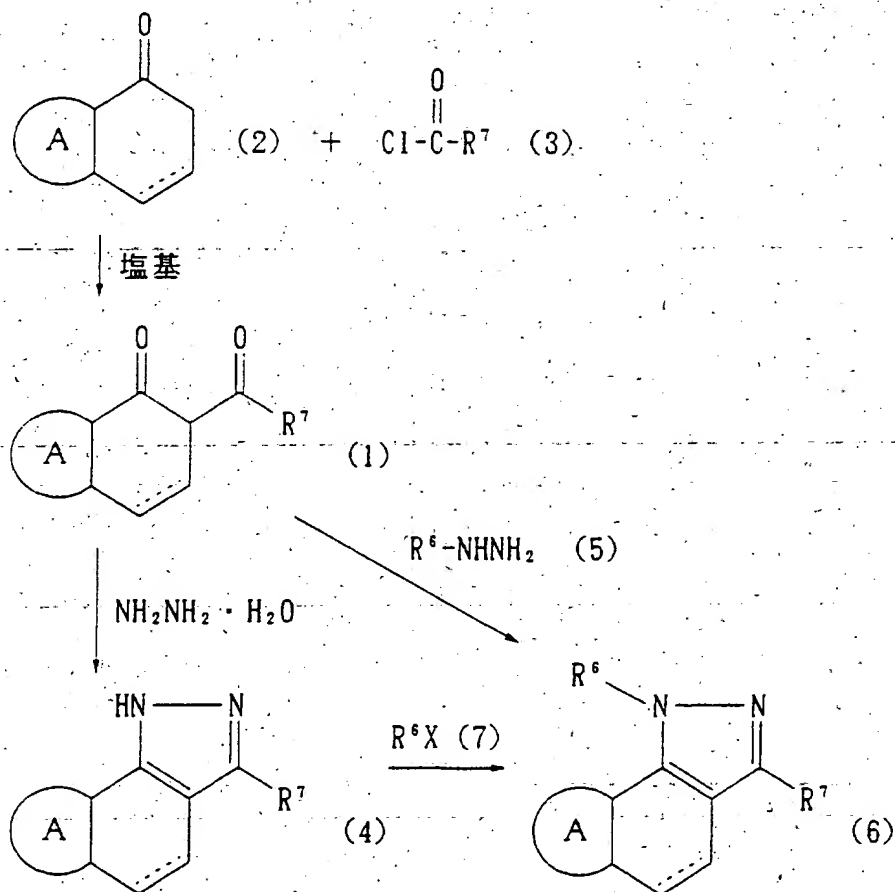


(式中、R及びR'は前記の意味を示す。)

一般式(15)で表されるアクリル酸誘導体は、一般式(3)で表されるアルデヒド体に塩基の存在下、Wittig-Horner 反応もしくはHorner-Emmons 反応を行うことにより得られる。次いで、通常用いられる方法により還元、酸化を行い、一般式(16)で表されるアルデヒド体を得られる。次に、上記と同様にWittig-Horner 反応もしくはHorner-Emmons 反応を行い、一般式(17)で表されるトリカルボン酸エステルを得、常法により加水分解を行って、一般式(18)で表されるトリエンカルボン酸を得る。

次に本発明第2の態様の化合物を得るための代表的な製造方法について述べれば、以下の通りである。

製造方法 4



(一連の式中A、R⁶、R⁷、破線は前記の意味を有し、Xはハロゲン原子を意味する。)

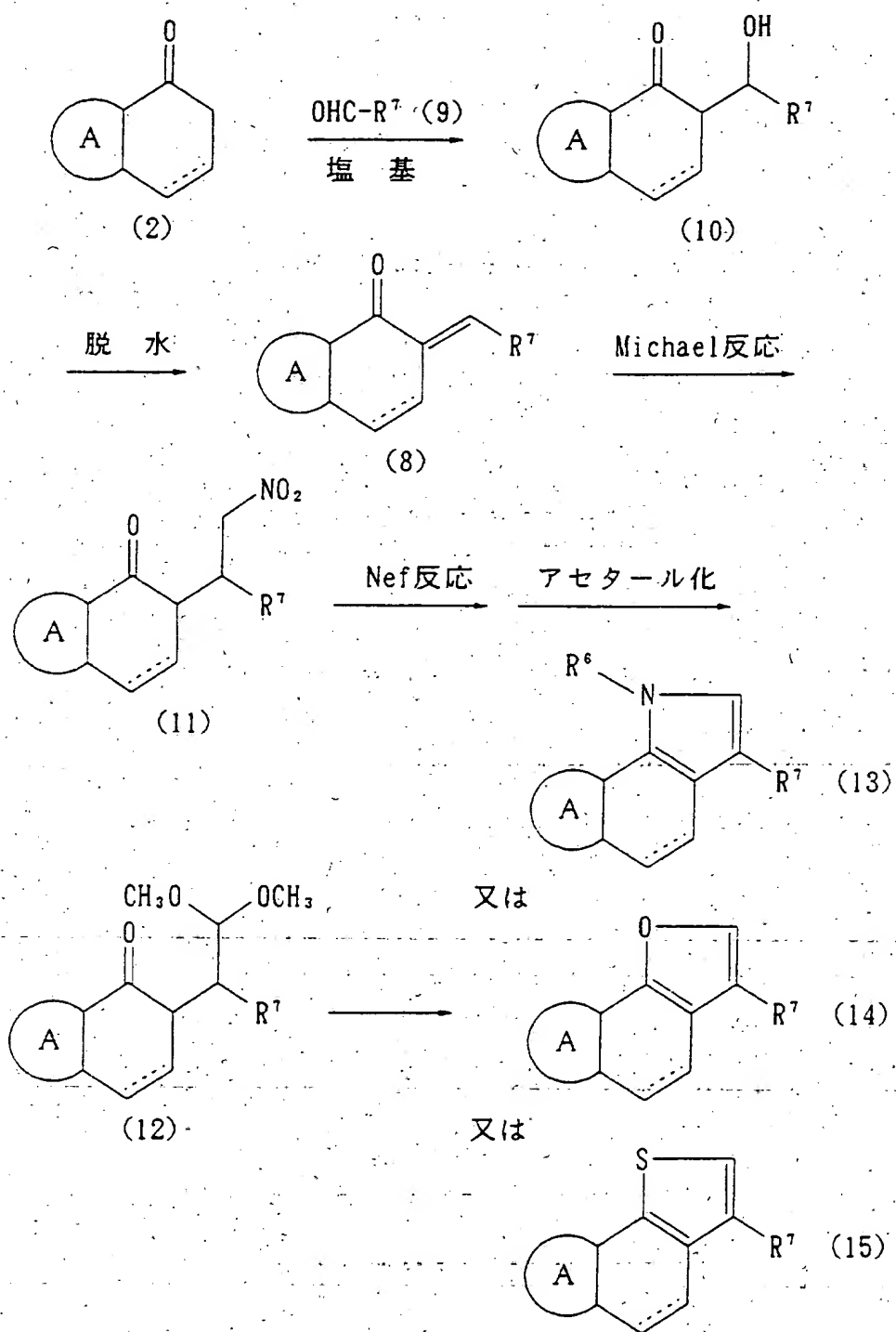
一般式(1)で表されるジケトン体は、ケトン体(2)に塩基の存在下、酸塩化物(3)を反応させ得ることができる。塩基としてはリチウムジイソプロピルアミド、リチウムビストリメチルシリルアミドなどがよい結果を与える。本反応の溶媒としてはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル類が用いられる。反応温度は-78℃～溶媒の沸点であるが、好ましくは-78℃～20℃である。

次にジケトン体(1)をヒドラジン水和物と反応させて一般式(4)で表されるピラゾール体を製造でき、モノ置換ヒドラジン(5)と反応させ、同時に生成する異性体を結晶化またはカラムクロマトグラフィーで分離することにより(6)のピラゾール体を製造できる。

本反応は触媒の添加なしでも進行するが、塩酸、硫酸、酢酸、ポリリン酸など脱水剤としても使用される酸を加えて促進される。

反応溶媒としては原則的にヒドラジンと反応しないものならすべて使用でき、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどの塩素化炭化水素などがあげられる。反応温度は0℃～溶媒の沸点であるが、好ましくは室温～溶媒の沸点である。(6)で示される化合物は、また(4)に塩基存在下(7)のハライドを作用させ、同時に生成する異性体を結晶化またはカラムクロマトグラフィーで分離することによっても得ることができる。塩基としては炭酸カリウム、水素化ナトリウムや水素化カリウムなどのアルカリ金属化合物、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシドなどを用いる。使用する溶媒としてはジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタンなどがあげられ、反応温度は0℃～溶媒の沸点である。

製造方法 5



(一連の式中 R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^7 、 A 、 n は前記の意味を有する。)

一般式(8)で示される化合物は、一般式(2)で表されるケトン体に触媒量の塩基の存在下、一般式(9)で表されるアルデヒドを反応させて得られるアルコール体(10)を酸存在下で脱水反応させ得ることができる。アルコール体(10)を得るために用いられる塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリが好ましく、溶媒にはメタノール、エタノール、プロパノール、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどを使用する。反応温度は 0°C ～溶媒の沸点であるが、好ましくは 20°C ～ 40°C である。

脱水反応において用いられる酸としては塩酸、硫酸、*p*-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、リン酸などがあげられる。溶媒としてはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンのようなエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素などを使用し、 0°C ～溶媒の沸点の反応温度で行う。化合物によっては脱水反応することなく化合物(2)から直接化合物(8)を得ることもできる。

次に(8)をニトロメタンを溶媒にして(化合物が難溶性の場合は必要に応じてテトラヒドロフラン、メタノール、エタノールなどを加え)触媒量の塩基を作用させることにより(11)へと導くことができる。用いられる塩基としては、*N*-ベンジルトリメチルアンモニウムヒドロキシド、トリエチルアミン、またはジイソプロピルエチルアミンなどがあげられ、 0°C ～溶媒の沸点、好ましくは 0°C ～室温で反応は行われる。

化合物(12)で示されるケタール体は(11)をNef反応(chem. Rev., 55, 137 (1955))により γ -ケトアルデヒド体へ導き、これをケタール化して得ることができる。ケタール化はメタノールに硫酸、塩酸などの鉱酸を加え、これに γ -ケトアルデヒド体を加えて達成される。反応温度としては -78°C ～溶媒の沸点であるが、好ましくは -40°C ～室温である。

次にジメチルケタール体(12)に R^6-NH_2 で表される一級アミンを作用させることによりピロール体(13)が得られる。反応溶媒としては反応に関与しないあらゆる溶媒が使用できるが、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒などが好ましく、これに酸を共存させて反応を進行させる。酸としては、好ましくは、脱水剤としても使用される酸、例えば塩酸、硫酸、氷酢酸、ポリリン酸などと共存させて行う。

またジメチルケタール体(12)に酸を作用させてフラン体(14)へと導くことができる。酸としては硫酸、ポリリン酸などを用い、 $0^{\circ}C \sim 100^{\circ}C$ の温度で反応は行われる。さらに(12)に硫化物、たとえば五硫化リン、硫化水素などを作用させ、チオフェン体(15)を得ることもできる。溶媒としてはベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素、ピリジンなどを用い、反応温度は $0^{\circ}C \sim$ 溶媒の沸点、好ましくは $50^{\circ}C \sim$ 溶媒の沸点である。

以下に本発明第2の態様の化合物の効果を示すために薬理実験例を示す。

実験例

ヒト前骨髄球性白血病細胞HL60を用いたReceptor binding assay

HL60細胞の核内にはall-trans レチノイン酸に対する受容体(レチノイン酸レセプター; RAR)が存在する事が知られている(Clara Nervi et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 86, 5854(1989))。そこでHL60の核抽出画分を用いてRARのall-trans レチノイン酸特異的な結合を求め、またその結合阻害率を測定することにより各化合物のRARへの結合能を調べた。

核抽出画分は以下に示すように調製した。

HL60 5×10^8 細胞を15mlの溶液A (5mMリン酸ナトリウム(sodium-phosphate (pH 7.4)), 10mMモノチオグリセロール(monothioglycerol)、10%

(v/v)グリセロール (glycerol)、1 mMフッ化フェニルメチルスルホニル (phenylmethylsulfonyl fluoride) (PMSF)、10 μ g/mlアプロチニン (aprotinin)、25 μ g/mlロイペプチン (leupeptin)) に懸濁し、ホモジナイザーでホモジナイズした後、遠心分離し上清を除去した。得られた沈殿を15mlの溶液B(10mMトリス-HCl (pH 8.5)、10 mMモノチオグリセロール(monothioglycerol)、10% (v/v) グリセロール(glycerol)、1 mM PMSF、10 μ g/mlアプロチニン(aprotinin)、25 μ g/mlロイペプチン(leupeptin)、0.8 M KCl)に懸濁し、4 °Cで1時間放置した後、超遠心 (100,000xg、4 °C、1時間) を行った。得られた上清を核抽出画分とし、使用時まで-80 °Cで冷凍保存した(METHODS IN ENZYMOLOGY, 189: 248)。

レセプター バイディング - アッセイ (Receptor binding assay) は次のように行った。

ポリプロピレン製の96穴プレートに抽出画分 180 μ l とall-trans レチノイン酸又は化合物の希釈物10 μ l を加え、さらに10nM 3 H-all-trans レチノイン酸を10 μ l 添加して4 °Cで16時間放置した。反応液中に3 %チャコニール-0.3 %デキストラン溶液を加え遠心して遊離の 3 H-all-transレチノイン酸を分離した後、上清液のカウントをシンチレーションカウンターによって求めた。200倍過剰量のall-trans レチノイン酸を添加した時のカウントを非特異的な結合として得られた値から差し引き、RAR への特異的な結合量を求めた。以下に示す化合物は 3 H-all-transレチノイン酸の結合を濃度依存的に抑制した。またそれぞれの50%抑制濃度を算出して表1に示した。

HL60細胞の分化誘導作用におけるall-trans レチノイン酸に対する拮抗作用

ヒト由来前骨髄球性白血病細胞株HL60は、all-trans レチノイン酸存在下で顆粒球様細胞に分化することが知られている (Breitman, T. Selonick, S. and Collins, S. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 77 2936(1980))。一般に細胞

は分化を遂げることにより、細胞表面上に特異的な分化抗原を表出するようになる。HL60細胞が顆粒球様細胞に分化すると、細胞表面に顆粒球・単核球識別抗原であるCD11b が表出される (Fontana, JA., Reppuci, A. Durham, JP. and Mirand, D. Cancer Res. 46, 2469-2473(1986))。この現象を利用して all-trans レチノイン酸で誘導される顆粒球様細胞への細胞分化に対する拮抗作用を検討した。

HL60細胞は、RPMI1640 (Rosewell Park Memorial Instituteで処方された培地) に、10%の非働化处理牛胎児血清、1 mMピリジン酸ナトリウム、50 μ M β メルカプトエタノール、100 国際単位/mlのペニシリン、100 μ g/mlのストレプトマイシンを添加した培養液中で、培養・維持した。

実験は、 1×10^5 細胞/mlのHL60細胞懸濁液を48ウェル・プレートに1 mlずつ蒔き、同時に10mMのall-trans レチノイン酸および種々の濃度のレチノイドアンタゴニストを添加して、5% CO₂-空気インキュベーター内で5日間培養した。培養後、各ウェルの細胞を試験管内に回収し、顆粒球・単核球特異抗原であるCD11b に対するFITC標識単クローン抗体を添加後、0.2%パラホルムアルデヒドで細胞を固定した。固定細胞懸濁液を、フローサイトメトリーを用いて、各ウェルに存在する前HL60細胞集団中のCD11b 陽性細胞の存在率を求めた (Miller, LJ., Schwarting, R. and Springer, TA. J. Immunol. 137, 2891-2900(1986))。10nM all-transレチノイン酸で誘導されたCD11b 陽性細胞の存在率を、以下に示す化合物は濃度依存的に抑制し、それぞれの50%抑制濃度を算出し表1に示した。

表 1

実施例 No.	HL 60を用いたレセプター バインディングアッセイ I C ₅₀ (nM)	HL 60細胞の分化誘導作用にお けるオールトランスレチノイン 酸(10nM) に対する拮抗作用 I C ₅₀ (nM)
4	20	74
5	5.4	39
8	17	470
9	> 50	880
13	12.5	29
14	13	130
TD-550*	50	2100**
TD-650*	> 50	2600**

* Cell Biol. Rev... 25, 209(1991)

** 但し、オールトランスレチノイン酸 3 nM に対しての拮抗作用

上記の実験例により、本発明化合物は非常に強力なRARsへの結合能力、all-trans レチノイン酸に対する拮抗作用を有することが明らかであり、例えば以下に述べる疾病に効果が期待できる。

- ・各種角質化異常症、乾癬、座瘡、白板症、色素性乾皮症
- ・円形脱毛症、脂漏性脱毛症、悪液質性脱毛症等の各種脱毛症
- ・閉経後骨粗鬆症、老人性骨粗鬆症、特発性骨粗鬆症、糖尿病性骨減少症、慢性関節リウマチ性骨減少症、腎性骨軟化症、異所性過骨形成
- ・慢性関節リウマチ、変形性関節炎、肩関節周囲炎
- ・免疫不全症における免疫機能賦活、免疫機能低下時や胎児のサイトメガロウイルス感染症、日和見感染症
- ・甲状腺機能亢進症

- ・ 扁平上皮癌、膀胱癌、肺癌、食道癌、頭頸部癌
- ・ 高カルシウム血症
- ・ 肺線維症、肝線維症、肝硬変

本発明化合物をこれらの疾病の予防・治療剤として投与する場合、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤などとして経口的に投与してもよいし、また坐剤、注射剤、外用剤、点滴剤として非経口的に投与してもよい。

経口・非経口投与のための製剤化は、通常の製薬的に許容できる担体を用い、常法により製造する。

注射剤、点滴剤などを調製する場合は、主薬に必要によりpH調整剤、緩衝剤、安定化剤、可溶化剤などを添加し、必要ならば凍結乾燥などを行って、常法により皮下・筋肉内・静脈内用注射剤・点滴注射剤とする。

図面の簡単な説明

図1は本発明にかかる化合物のレチノイドXリセプター α (RXR α) を介する転写促進活性を示す。

実施例

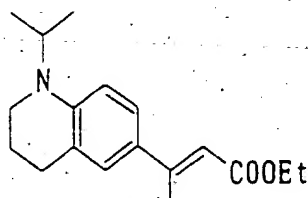
実施例1～132は本発明第1の態様に関し、実施例201～214は本発明第2の態様に関する。

次に本発明第1の態様にかかる化合物を実施例により詳しく説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

尚、実施例中における、Meはメチル基を、Etはエチル基を示す。

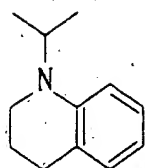
実施例1

(E)-3-[1-(1-メチルエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル]-2-ブテン酸エチルの合成



工程 1

1 - (1 - メチルエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリンの合成



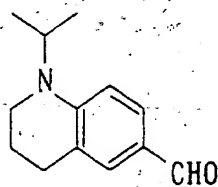
1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン 13.8 g (0.1 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド 60 ml に溶かし、ヨウ化イソプロピル 21.1 g (0.124 mmol) と炭酸カリウム 20.6 g (0.208 mol) を加え、60℃で 5 時間加熱攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (3% 酢酸エチル / n - ヘキサン) にて精製すると、標記化合物 13.1 g を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ :

1.20 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 6H), 1.92 (tt, $J=6.0, 6.0\text{ Hz}$, 2H), 2.76 (t, $J=6.0\text{ Hz}$, 2H), 3.18 (t, $J=6.0\text{ Hz}$, 2H), 4.13 (hept., $J=6.8\text{ Hz}$, 1H), 6.57 (dt, $J=0.8, 7.2\text{ Hz}$, 1H), 6.71 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 6.97 (dd, $J=1.2, 7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.05-7.10 (m, 1H).

工程 2

1 - (1 - メチルエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - カルバルデヒドの合成



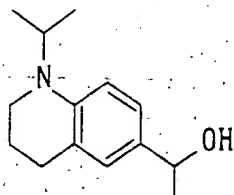
オキシ塩化リン18.6 g (0.12mol) をN, N-ジメチルホルムアミド29.2 g (0.4mol) に氷冷下滴下した。室温で30分間攪拌した後、再び氷浴で冷やし、1-(1-メチルエチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン17.5 g (0.1mol) をゆっくり滴下した。室温で1時間攪拌した後、氷水にあげ炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10%酢酸エチル/n-ヘキサン)で精製すると、標記化合物11.4 gが赤褐色油状物として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.23(d, $J=6.5\text{Hz}$, 6H), 1.90(tt, $J=6.0, 6.0\text{Hz}$, 2H), 2.75(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.27(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 4.20(hept., $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 6.69(d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.45(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.55(dd, $J=2.0, 9.0\text{Hz}$, 1H).

工程 3

1-[1-(1-メチルエチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル]エタノールの合成



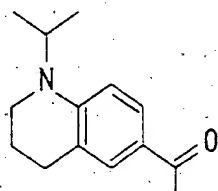
3.0 Mメチルマグネシウムブロマイドエーテル溶液 4.9ml (15mmol) をエーテル15mlで希釈した溶液中に、1-(1-メチルエチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-カルバルデヒド 2.0 g (10mmol) のエーテル溶液を室温で滴下した。1時間室温で攪拌した後塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮し、標記化合物 2.1 gを褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.19(d, $J=6.5\text{Hz}$, 6H), 1.48(d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H), 1.91(tt, $J=6.0, 6.0\text{Hz}$, 2H), 2.75
(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.17(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 4.11(hept, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 4.76(q, $J=$
6.0Hz, 1H), 6.67(d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 6.99(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.07(dd, $J=2.0, 9.0$
Hz, 1H).

工程 4

1 - [1 - (1 - メチルエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン
- 6 - イル] エタノールの合成



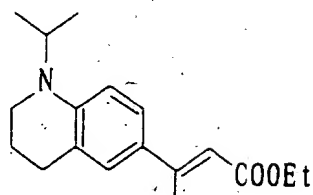
1 - [1 - (1 - メチルエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン
- 6 - イル] エタノール、2.1 g をアセトン 10ml に溶かし、活性化された二酸化
マンガン 10 g を加え、室温で 16 時間攪拌した。二酸化マンガン をセライト
を用いて濾去し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト
グラフィー (10% 酢酸エチル / n - ヘキサン) で精製すると標記化合物 1.3 g
が微黄色結晶として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.22(d, $J=6.5\text{Hz}$, 6H), 1.89(tt, $J=6.0, 6.0\text{Hz}$, 2H), 2.48(s, 3H), 2.75(t, $J=6.0$
Hz, 2H), 3.24(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 4.19(hept, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 6.63(d, $J=9.0\text{Hz}$,
1H), 7.59(dd, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.69(dd, $J=2.0, 9.0\text{Hz}$, 1H).

工程 5

(E) - 3 - [1 - (1 - メチルエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ
キノリン - 6 - イル] - 2 - ブテン酸エチルの合成



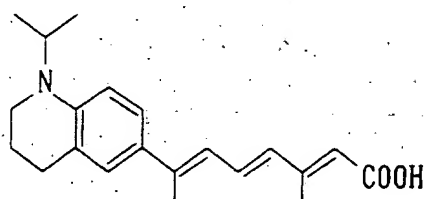
水素化ナトリウム 2.0 g (60%、51mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド 10ml に懸濁し、氷冷下ジエチルホスホノ酢酸エチル 11.3 g (51mmol) を滴下した。室温で 1 時間攪拌した後 1-〔1-(1-メチルエチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル〕エタノン 5.5 g (25mmol) を加え 60°C で 48 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (4% 酢酸エチル / n-ヘキサン) で精製すると標記化合物 4.0 g が無色油状物として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.20(d, J=6.5Hz, 6H), 1.31(t, J=6.5Hz, 3H), 1.90(tt, J=6.0, 6.0Hz, 2H), 2.55
(d, J=1.0Hz, 3H), 2.74(t, J=6.0Hz, 2H), 3.20(t, J=6.0Hz, 2H), 4.13(hept., J=
6.5Hz, 1H), 4.19(q, J=6.5Hz, 2H), 6.09(q, J=1.0Hz, 1H), 6.64(d, J=9.0Hz, 1H),
7.18(d, J=2.0Hz, 1H), 7.29(dd, J=2.0, 9.0Hz, 1H).

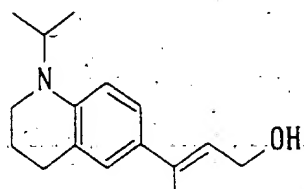
実施例 2

(E, E, E)-7-〔1-(1-メチルエチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル〕-3-メチル-オクタ-2, 4, 6-トリエン酸の合成



工程 1

(E) - 3 - [1 - (1 - メチルエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル] - 2 - ブテノールの合成



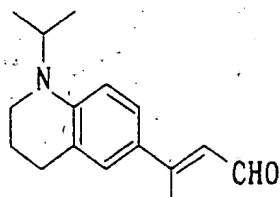
実施例 1 により得られた (E) - 3 - [1 - (1 - メチルエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル] - 2 - ブテン酸エチル 1.0 g をテトラヒドロフラン 20 ml に溶かし、 -70°C に冷却した。そこに 1.5 M ジイソブチルアルミニウムハイドライドトルエン溶液 7.0 ml (10.5 mmol) をゆっくり加え、2 時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下濃縮し、標記化合物 650 mg を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ :

1.18 (d, $J=6.5\text{ Hz}$, 6H), 1.90 (tt, $J=6.0, 6.0\text{ Hz}$, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.74 (t, $J=6.0\text{ Hz}$, 2H), 3.17 (t, $J=6.0\text{ Hz}$, 2H), 4.11 (hept., $J=6.5\text{ Hz}$, 1H), 4.18 (bd, $J=5.0\text{ Hz}$, 1H), 4.33 (d, $J=6.5\text{ Hz}$, 2H), 5.89 (t, $J=6.5\text{ Hz}$, 1H), 6.64 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.06 (d, $J=2.0\text{ Hz}$, 1H), 7.14 (dd, $J=2.0, 8.5\text{ Hz}$, 1H).

工程 2

(E) - 3 - [1 - (1 - メチルエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル] - 2 - ブテナール



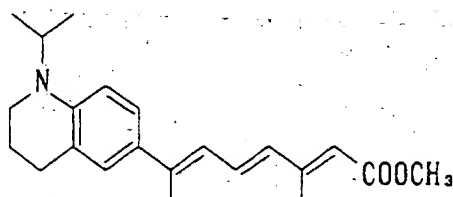
(E) - 3 - [1 - (1 - メチルエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル] - 2 - プテノール 650mg をアセトン 10ml に溶かし、活性化二酸化マンガン 3.5g を加え室温で 16 時間攪拌した。二酸化マンガンを手洗いシートを用いて濾去し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10% 酢酸エチル / ヘキサン) で精製すると標記化合物 400mg が淡黄色油状物として得られた。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ :

1.22(d, J=6.5Hz, 6H), 1.91(tt, J=6.0, 6.0Hz, 2H), 2.50(s, 3H), 2.75(t, J=6.0Hz, 3H), 3.23(t, J=6.0Hz, 2H), 4.16(hept., J=6.5Hz, 1H), 6.41(d, J=8.0Hz, 1H), 6.67(d, J=9.0Hz, 1H), 7.26(d, J=2.0Hz, 1H), 7.38(dd, J=2.0, 9.0Hz, 1H), 10.10(d, J=8.0Hz, 1H).

工程 3.

(E, E, E) - 7 - [1 - (1 - メチルエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル] - 3 - メチル - オクタ - 2 , 4 , 6 - トリエン酸メチル



メタノールに金属ナトリウム 56mg (2.46mmol) を加えナトリウムメトキシド / メタノール溶液を作り、減圧下濃縮した後、N, N - ジメチルホルムアミドに

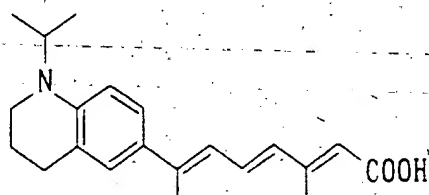
懸濁した。氷冷下 3-メチル-4-ホスホノクロトン酸トリエチル 560mg (2.14 mmol) を加え、30分後、(E)-3-[1-(1-メチルエチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル]-2-ブテナール 400mg (1.64mmol) を加え 1 時間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリゲルカラムクロマトグラフィー (15% 酢酸エチル / n-ヘキサン) で精製すると標記化合物 330mg が赤褐色油状物として得られた。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ :

1.20(d, J=6.8Hz, 6H), 1.91(tt, J=6.0, 6.0Hz, 2H), 2.20(s, 3H), 2.38(d, J=0.8 Hz, 3H), 2.75(t, J=6.0Hz, 2H), 3.19(t, J=6.0Hz, 2H), 3.72(s, 3H), 4.15(hept., J=6.8Hz, 1H), 5.77(s, 1H), 6.32(d, J=15.2Hz, 1H), 6.53(d, J=11.2Hz, 1H), 6.65(d, J=8.8Hz, 1H), 7.06(dd, J=11.2, 15.2Hz, 1H), 7.15(d, J=2.4Hz, 1H), 7.25(dd, J=2.4, 8.8Hz, 1H).

工程 4

(E, E, E)-7-[1-(1-メチルエチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル]-3-メチルオクタ-2, 4, 6-トリエン酸



(E, E, E)-7-[1-(1-メチルエチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル]-3-メチルオクタ-2, 4, 6-トリエン酸メチル 330mg をエタノール 10ml に溶かし、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 1.0ml を加え、60℃で 1 時間加熱した。氷冷下 6 N 塩酸を加え pH を 5 に調整し、析出した結晶を濾取した。得られた粗結晶をエタノールから再結晶すると標記化

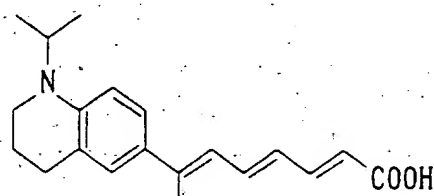
合物 100mgが橙色結晶として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1. 19(d, $J=6.5\text{Hz}$, 6H), 1.91(tt, $J=6.0, 6.0\text{Hz}$, 2H), 2.21(s, 3H), 2.39(s, 3H),
2.75(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.19(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 4.13(hept., $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 5.79
(s, 1H), 6.35(d, $J=15.0\text{Hz}$, 1H), 6.55(d, $J=11.0\text{Hz}$, 1H), 6.66(d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H),
7.10(dd, $J=15.0, 11.0\text{Hz}$, 1H), 7.16(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.26(dd, $J=9.0, 2.0\text{Hz}$,
1H).

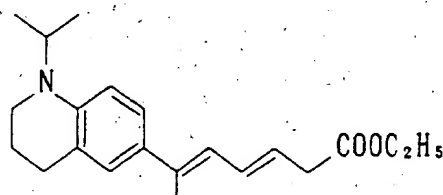
実施例 3

(E, E, E)-7-[1-(1-メチルエチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル]-オクタ-2, 4, 6-トリエン酸の合成



工程 1

(E, E)-5-[1-(1-メチルエチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル]-ヘキサ-2, 4-ジエン酸エチルの合成



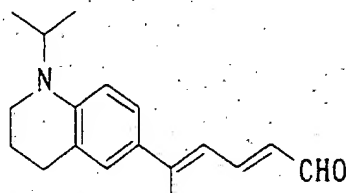
(E)-3-[1-(1-メチルエチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル]-2-ブテナールを用い、実施例 1 の工程 5 と同様にして、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.19(d, J=6.8Hz, 6H), 1.31(t, J=7.2Hz, 3H), 1.87-1.94(m, 2H), 2.24(d, J=1.2 Hz, 3H), 2.75(t, J=6.0Hz, 2H), 3.20(t, J=6.0Hz, 2H), 4.15(hept., J=7.2Hz, 1H), 4.22(q, J=7.2Hz, 2H), 5.88(d, J=14.8Hz, 1H), 6.54(dt, J=0.8, 12.0Hz, 1H), 6.65(d, J=9.2Hz, 1H), 7.17(d, J=2.8Hz, 1H), 7.27(dd, J=2.4, 8.8Hz, 1H), 7.77(dd, J=12.0, 15.2Hz, 1H).

工程 2

(E, E)-5-[1-(1-メチルエチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル]-ヘキサ-2, 4-ジエナールの合成



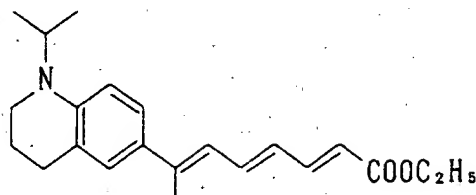
(E, E)-5-[1-(1-メチルエチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル]-ヘキサ-2, 4-ジエン酸エチルを用い実施例 2 の工程 1、2 と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :

1.21(d, J=6.4Hz, 6H), 1.87-1.95(m, 2H), 2.29(d, J=1.2Hz, 3H), 2.76(t, J=6.0 Hz, 2H), 3.22(t, J=6.0Hz, 2H), 4.13(hept., J=7.2Hz, 1H), 6.19(dd, J=8.0, 14.8Hz, 1H), 6.66(d, J=8.8Hz, 1H), 6.71(bd, J=11.6Hz, 1H), 7.22(d, J=2.4Hz, 1H), 7.33(dd, J=2.4, 8.8Hz, 1H), 7.59(dd, J=12.0, 14.8Hz, 1H), 9.60(d, J=8.0 Hz, 1H).

工程 3

(E, E, E)-7-[1-(1-メチルエチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル]-オクタ-2, 4, 6-トリエン酸エチルの合成



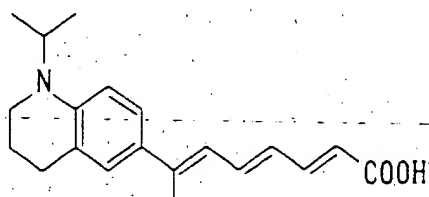
実施例 1 の工程 5 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1. 19(d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 1. 30(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1. 91(tt, $J=5.6, 6.4\text{Hz}$, 2H), 2. 19
(s, 3H), 2. 75(t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 3. 19(t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 4. 13(hept., $J=6.8\text{Hz}$,
1H), 4. 21(q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 5. 83(d, $J=15.2\text{Hz}$, 1H), 6. 36(dd, $J=11.6, 14.4\text{Hz}$,
1H), 6. 53(d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 6. 65(d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 6. 86(dd, $J=11.6, 14.4\text{Hz}$,
1H), 7. 15(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7. 25(dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$, 1H), 7. 42(dd, $J=11.6, 14.8$
Hz, 1H).

工程 4:

(E, E, E)-7-[1-(1-メチルエチル)-1, 2, 3, 4-テトラ
ヒドロキノリン-6-イル]-オクター-2, 4, 6-トリエン酸の合成



実施例 2 の工程 4 と同様にして標記化合物を得た。

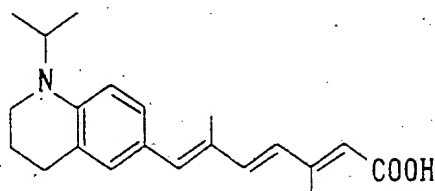
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

1. 11(d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 1. 74-1. 83(m, 2H), 2. 10(s, 3H), 2. 65(t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H),
3. 12(t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 4. 09(hept., $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 5. 79(d, $J=15.2\text{Hz}$, 1H), 6. 41
(dd, $J=11.6, 14.0\text{Hz}$, 1H), 6. 55(d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 6. 64(d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7. 08
(dd, $J=12.0, 14.4\text{Hz}$, 1H), 7. 12(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7. 20(dd, $J=2.0, 9.2\text{Hz}$, 1H),

7.25(dd, J=11.6, 15.2Hz, 1H).

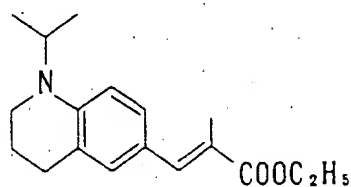
実施例 4

(E, E, E) - 7 - [1 - (1 - メチルエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル] - 3, 6 - ジメチル - ヘプタ - 2, 4, 6 - トリエン酸の合成



工程 1

(E) - 3 - [1 - (1 - メチルエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル] - 2 - メチル - 2 - アクリル酸エチルの合成



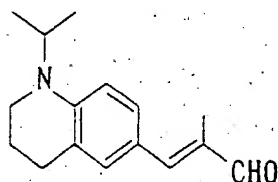
水素化ナトリウム 800mg (60%, 20mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド 10ml に懸濁し、氷冷下ホスホノ - 2 - プロピオン酸トリエチル 4.8g (20mmol) を滴下した。室温で 1 時間攪拌した後、1 - (1 - メチルエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - カルバアルデヒド 2.0g を加え室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し有機層を飽和食塩水で洗い無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10% 酢酸エチル / n - ヘキサン) で精製すると標記化合物 2.0g が無色油状物として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.19(d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 1.33(t, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.90(tt, $J=6.0, 6.0\text{Hz}$, 2H), 2.15
(s, 3H), 2.74(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.20(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 4.14(hept., $J=6.8\text{Hz}$,
1H), 4.23(q, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 6.68(bd, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.24(bd, $J=8.8\text{Hz}$, 1H),
7.56(bs, 1H).

工程 2

3-〔1-(1-メチルエチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン
-6-イル〕-2-メチル-2-プロペナールの合成



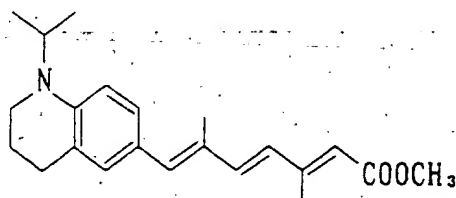
実施例 2 の工程 1、2 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.22(d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 1.91(tt, $J=6.0, 6.0\text{Hz}$, 2H), 2.09(d, $J=1.2\text{Hz}$, 3H), 2.76
(t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 3.25(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 4.17(hept., $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 6.71(d, $J=$
8.8Hz, 1H), 7.06(s, 1H), 7.22(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.35(dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$, 1H),
9.44(s, 1H).

工程 3

(E, E, E)-7-〔1-(1-メチルエチル)-1, 2, 3, 4-テトラ
ヒドロキノリン-6-イル〕-3, 6-ジメチル-ヘプター-2, 4, 6-トリ
エン酸メチルの合成



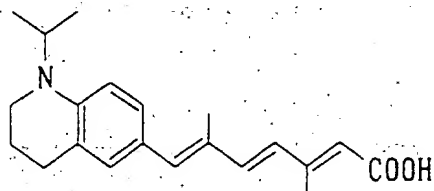
実施例 2 の工程 3 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1. 19(d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 1.91(tt, $J=6.0, 6.0\text{Hz}$, 2H), 2.08(s, 3H), 2.37(s, 3H),
2.74(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.19(tt, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.71(s, 3H), 4.15(hept., $J=6.8$
Hz, 1H), 5.80(s, 1H), 6.27(d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 6.55(s, 1H), 6.66(d, $J=8.8\text{Hz}$,
1H), 6.80(d, $J=15.2\text{Hz}$, 1H), 7.00(d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 7.12(dd, $J=1.2, 8.4\text{Hz}$, 1H).

工程 4

(E, E, E) - 7 - [1 - (1 - メチルエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラ
ヒドロキノリン - 6 - イル] - 3, 6 - ジメチル - ヘプター 2, 4, 6 - トリ
エン酸の合成



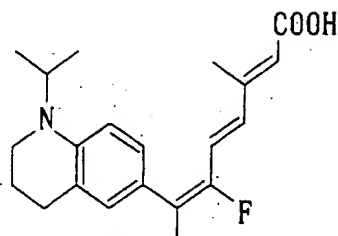
実施例 2 の工程 4 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1. 20(d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 1.91(tt, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 2.10(s, 3H), 2.39(s, 3H), 2.74
(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.20(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 4.14(hept., $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 5.83(s,
1H), 6.30(d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 6.57(s, 1H), 6.67(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.84(d, $J=$
15.6Hz, 1H), 7.01(d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 7.13(dd, $J=1.6, 8.4\text{Hz}$, 1H).

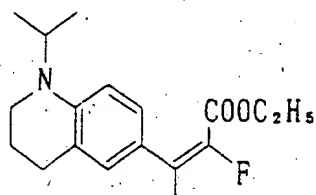
実施例 5

(E, E, E) - 7 - [1 - (1 - メチルエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラ
ヒドロキノリン - 6 - イル] - 6 - フルオロ - 3 - メチル - オクター 2, 4,
6 - トリエン酸の合成



工程 1

(E)-3-〔1-(1-メチルエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル〕-2-フルオロ-2-ブテン酸エチルの合成



水素化ナトリウム 450mg (60%、12mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド 10ml に懸濁し、氷冷下、2-フルオロ-2-ブテン酸エチル 3.3g (14mmol) を滴下した。氷冷で30分間攪拌した後、1-〔1-(1-メチルエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル〕エタノン 2.0g (9.2mmol) を加え氷冷下1時間攪拌した。反応混合物に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると標記化合物 2.3g が無色油状物として得られた。

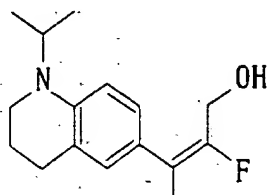
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.14(t, J=7.2Hz, 3H), 1.18(d, J=6.8Hz, 6H), 1.89(tt, J=6.0, 6.0Hz, 2H), 2.12(d, J=4.8Hz, 3H), 2.71(t, J=6.0Hz, 2H), 3.17(t, J=6.0Hz, 2H), 4.12(hept., J=6.8Hz, 1H), 4.12(q, J=7.2Hz, 2H), 6.61(d, J=8.4Hz, 1H), 6.81(d, J=2.0Hz, 1H).

6.92(dd, J=2.4, 8.8Hz, 1H).

工程 2

(E) - 3 - [1 - (1 - メチルエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル] - 2 - フルオロ - 2 - プテノールの合成



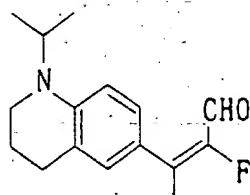
実施例 2 の工程 1 と同様にして標記化合物が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.18(d, J=6.8Hz, 6H), 1.90(tt, J=6.0, 6.0Hz, 2H), 1.98(d, J=3.6Hz, 3H), 2.72
(t, J=6.0Hz, 2H), 3.17(t, J=6.0Hz, 2H), 4.09(hept., J=6.8Hz, 1H), 4.22(dd,
J=6.0, 22.4Hz, 2H), 6.63(d, J=8.4Hz, 1H), 6.82(d, J=2.4Hz, 1H), 6.91(dd, J=
2.4, 8.4Hz, 1H).

工程 3

(E) - 3 - [1 - (1 - メチルエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル] - 2 - フルオロ - 2 - プテナールの合成



実施例 2 の工程 2 と同様にして標記化合物が得られた。

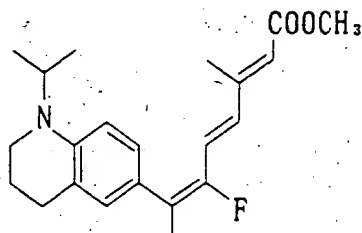
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.21(d, J=6.8Hz, 6H), 1.91(tt, J=6.0, 6.0Hz, 2H), 2.25(d, J=3.6Hz, 3H), 2.73

(t, J=6.0Hz, 2H), 3.22(t, J=6.0Hz, 2H), 4.12(hept., J=6.8Hz, 1H), 6.66(d, J=8.8Hz, 1H), 6.92(d, J=2.4Hz, 1H), 7.02(dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H), 9.35(d, J=19.6 Hz, 1H).

工程 4

(E, E, E) - 7 - [1 - (1 - メチルエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル] - 6 - フルオロ - 3 - メチル - オクタ - 2, 4, 6 - トリエン酸メチルの合成



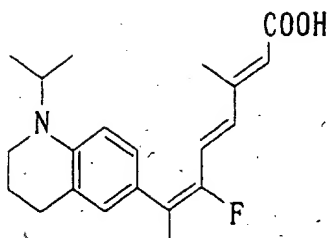
実施例 2 の工程 3 と同様にして標記化合物が得られた。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :

1.21(d, J=6.8Hz, 6H), 1.92(tt, J=6.0, 6.0Hz, 2H), 2.12(d, J=3.6Hz, 3H), 2.21(d, J=0.8Hz, 3H), 2.74(t, J=6.0Hz, 2H), 3.20(t, J=6.0Hz, 2H), 3.70(s, 3H), 4.13(hept., J=6.8Hz, 1H), 5.84(s, 1H), 6.50(d, J=15.6Hz, 1H), 6.66(d, J=8.4 Hz, 1H), 6.68(dd, J=15.6, 26.4Hz, 1H), 6.87(d, J=2.4Hz, 1H), 6.95(dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H).

工程 5

(E, E, E) - 7 - [1 - (1 - メチルエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル] - 6 - フルオロ - 3 - メチル - オクタ - 2, 4, 6 - トリエン酸の合成



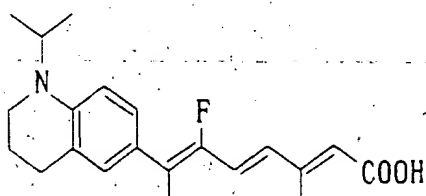
実施例 2 の工程 4 と同様にして標記化合物が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1. 21(d, $J=6.4\text{Hz}$, 6H), 1.92(tt, $J=6.0, 6.0\text{Hz}$, 2H), 2.12(d, $J=3.2\text{Hz}$, 3H), 2.21(s, 3H), 2.74(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.20(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 5.86(s, 1H), 6.52(d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 6.66(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.71(dd, $J=15.6, 26.4\text{Hz}$, 1H), 6.87(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.95(dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$, 1H).

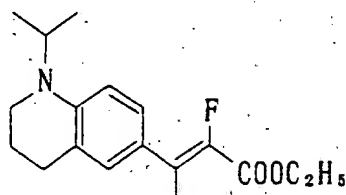
実施例 6

(E, E, Z) - 7 - [1 - (1 - メチルエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル] - 6 - フルオロ - 3 - メチル - オクタ - 2, 4, 6 - トリエン酸の合成



工程 1

(Z) - 3 - [1 - (1 - メチルエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル] - 2 - フルオロ - 2 - ブテン酸エチルの合成



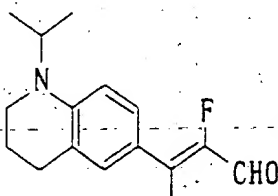
実施例 5 の工程 1 と同様にシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて、分離精製すると標記化合物が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1. 20(d, $J=6.4\text{Hz}$, 6H), 1.37(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.91(tt, $J=6.0, 6.0\text{Hz}$, 2H),
2. 43(d, $J=3.2\text{Hz}$, 3H), 2.73(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.20(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 4.13(hept.,
 $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 4.31(q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 6.66(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.13(d, $J=2.0\text{Hz}$,
1H), 7.23(dd, $J=2.0, 8.8\text{Hz}$, 1H).

工程 2

(Z) - 3 - [1 - (1 - メチルエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル] - 2 - フルオロ - 2 - ブテナールの合成



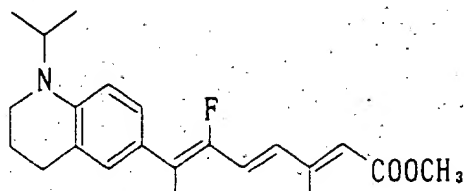
実施例 2 の工程 1、2 と同様にして、標記化合物が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1. 21(d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 1.91(tt, $J=6.0, 6.0\text{Hz}$, 2H), 2.42(d, $J=3.2\text{Hz}$, 3H), 2.75
(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.23(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 4.17(hept., $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 6.68(d, $J=$
9.2Hz, 1H), 7.32(d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 7.44(dd, $J=3.2, 9.2\text{Hz}$, 1H), 9.89(d, $J=16.8$
Hz, 1H).

工程 3

(E, E, Z) - 7 - [1 - (1 - メチルエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラ
ヒドロキノリン - 6 - イル] - 6 - フルオロ - 3 - メチル - オクタ - 2, 4,
6 - トリエン酸メチル



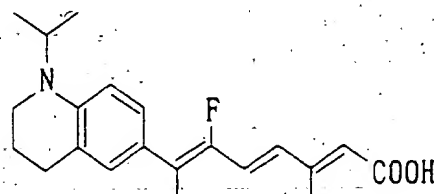
実施例 2 の工程 3 と同様にして標記化合物が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.19(d, J=6.4Hz, 6H), 1.92(tt, J=6.0, 6.0Hz, 2H), 2.13(d, J=2.8Hz, 3H), 2.37
(d, J=0.8Hz, 3H), 2.74(t, J=6.0Hz, 2H), 3.19(t, J=6.0Hz, 2H), 3.72(s, 3H),
4.14(hept., J=6.4Hz, 1H), 5.87(s, 1H), 6.56(d, J=15.2Hz, 1H), 6.66(d, J=9.2
Hz, 1H), 6.83(dd, J=15.2, 26.4Hz, 1H), 7.16(d, J=1.2Hz, 1H), 7.26(dd, J=1.2,
9.2Hz, 1H).

工程 4

(E, E, Z) - 7 - [1 - (1 - メチルエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラ
ヒドロキノリン - 6 - イル] - 6 - フルオロ - 3 - メチル - オクタ - 2, 4,
6 - トリエン酸の合成



実施例 2 の工程 4 と同様にして標記化合物が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1. 19(d, $J=6.4\text{Hz}$, 6H), 1. 92(tt, $J=6.0, 6.0\text{Hz}$, 2H), 2. 13(d, $J=2.8\text{Hz}$, 3H), 2. 37
(bs, 3H), 2. 74(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3. 19(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 4. 12(hept., $J=6.4\text{Hz}$,
1H), 5. 84(bs, 1H), 6. 58(bd, $J=15.2\text{Hz}$, 1H), 6. 66(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6. 83(dd, J
 $=15.2, 26.4\text{Hz}$, 1H), 7. 16(bs, 1H), 7. 25-7. 26(m, 1H).

上記方法と同様にして以下の化合物を得た。

実施例 7

(E) - 3 - [1 - (1 - メチルエチル) - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テ
トラヒドロキノリン - 6 - イル] - 2 - フルオロ - 2 - ブテン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1. 13(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1. 18(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1. 20(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1. 24(d, J
 $=6.8\text{Hz}$, 3H), 1. 60-1. 70(m, 1H), 1. 86-1. 96(m, 1H), 2. 13(d, $J=4.8\text{Hz}$, 3H), 2. 78-
2. 88(m, 1H), 3. 14-3. 23(m, 2H), 4. 05-4. 18(m, 3H), 6. 63(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6. 89
(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6. 93(dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$, 1H).

実施例 8

(E, E, E) - 7 - [1 - (1 - メチルエチル) - 4 - メチル - 1, 2, 3,
4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル] - 6 - フルオロ - 3 - メチル - オクタ
- 2, 4, 6 - トリエン酸メチル

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1. 21(d, $J=6.0\text{Hz}$, 3H), 1. 22(d, $J=6.0\text{Hz}$, 3H), 1. 26(d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1. 62-1. 72
(m, 1H), 1. 89-1. 97(m, 1H), 2. 13(d, $J=4.0\text{Hz}$, 3H), 2. 21(d, $J=0.8\text{Hz}$, 3H), 2. 81-
2. 90(m, 1H), 3. 13-3. 25(m, 2H), 3. 70(s, 3H), 4. 14(hept., $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 5. 84
(s, 1H), 6. 50(d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 6. 68(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6. 69(dd, $J=15.6, 26.0$
 Hz , 1H), 6. 94(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6. 98(dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$, 1H).

実施例 9

(E, E, E) - 7 - { 1 - (1 - メチルエチル) - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル } - 6 - フルオロ - 3 - メチル - オクタ - 2, 4, 6 - トリエン酸

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :

1. 21(d, J=5. 6Hz, 3H), 1. 22(d, J=6. 4Hz, 3H), 1. 27(d, J=6. 8Hz, 3H), 1. 62-1. 71(m, 1H), 1. 90-1. 98(m, 1H), 2. 14(d, J=3. 6Hz, 3H), 2. 22(s, 3H), 2. 81-2. 90(m, 1H), 3. 17-3. 23(m, 2H), 4. 14(hept., J=6. 8Hz, 1H), 5. 87(bs, 1H), 6. 53(d, J=15. 6Hz, 1H), 6. 68(d, J=8. 8Hz, 1H), 6. 73(dd, J=16. 0, 26. 8Hz, 1H), 6. 95(d, J=2. 4Hz, 1H), 6. 98(dd, J=2. 4, 8. 8Hz, 1H).

実施例 1 0

(E) - 3 - { 1 - (1 - メチルエチル) - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル } - 2 - ブテン酸エチル

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :

1. 20(d, J=6. 4Hz, 3H), 1. 21(d, J=6. 8Hz, 3H), 1. 27(d, J=6. 8Hz, 3H), 1. 31(t, J=7. 2Hz, 3H), 1. 63-1. 71(m, 1H), 1. 87-1. 95(m, 1H), 2. 56(d, J=1. 2Hz, 3H), 2. 81-2. 91(m, 1H), 3. 16-3. 24(m, 2H), 4. 15(hept., J=6. 4Hz, 1H), 4. 19(q, J=7. 2Hz, 2H), 6. 10(d, J=0. 8Hz, 1H), 6. 66(d, J=9. 6Hz, 1H), 7. 26-7. 30(m, 2H).

実施例 1 1

(E, E, E) - 7 - { 1 - (1 - メチルエチル) - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル } - 3 - メチル - オクタ - 2, 4, 6 - トリエン酸メチル

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :

1. 19(d, J=6. 4Hz, 3H), 1. 21(d, J=6. 4Hz, 3H), 1. 28(d, J=7. 2Hz, 3H), 1. 61-1. 72(m, 1H), 1. 88-1. 98(m, 1H), 2. 21(d, J=0. 8Hz, 3H), 2. 38(d, J=0. 8Hz, 3H), 2. 83-2. 92(m, 1H), 3. 18-3. 22(m, 2H), 3. 71(s, 3H), 4. 13(hept., J=6. 4Hz, 1H), 5. 77.

(s, 1H), 6.33(d, J=14.8Hz, 1H), 6.53(bd, J=11.2Hz, 1H), 6.67(d, J=8.4Hz, 1H),
7.06(dd, J=11.2, 14.8Hz, 1H), 7.23-7.27(m, 2H).

実施例 1 2

(E, E, E) - 7 - [1 - (1 - メチルエチル) - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル] - 3 - メチル - オクタ - 2, 4, 6 - トリエン酸

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :

1.19(d, J=7.2Hz, 3H), 1.21(d, J=7.2Hz, 3H), 1.29(d, J=6.8Hz, 3H), 1.62-1.72
(m, 1H), 1.87-1.99(m, 1H), 2.22(bs, 3H), 2.39(bs, 3H), 2.82-2.93(m, 1H),
3.13-3.25(m, 2H), 4.14(hept., J=7.2Hz, 1H), 5.79(s, 1H), 6.35(d, J=14.8Hz,
1H), 6.55(d, J=11.2Hz, 1H), 6.67(d, J=8.4Hz, 1H), 7.11(dd, J=11.2, 14.8Hz,
1H), 7.21-7.28(m, 2H).

実施例 1 3

(E) - 3 - [1 - (1 - メチルエチル) - 3 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テ
トラヒドロキノリン - 6 - イル] - 2 - フルオロ - 2 - ブテン酸エチル

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :

1.03(d, J=6.4Hz, 3H), 1.14(t, J=7.2Hz, 3H), 1.16(d, J=6.4Hz, 3H), 1.18(d, J=6.4Hz, 3H), 1.90-2.02(m, 1H), 2.12(d, J=4.8Hz, 3H), 2.39(dd, J=10.0, 15.2Hz,
1H), 2.66-2.75(m, 2H), 3.20(ddd, J=2.0, 4.0, 10.0Hz, 1H), 4.09-4.15(m, 3H),
6.61(d, J=8.8Hz, 1H), 6.80(d, J=2.4Hz, 1H), 6.92(dd, J=2.4, 8.8Hz, 1H).

実施例 1 4

(E, E, E) - 7 - [1 - (1 - メチルエチル) - 3 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テ
トラヒドロキノリン - 6 - イル] - 6 - フルオロ - 3 - メチル - オクタ
- 2, 4, 6 - トリエン酸メチル

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :

1.05(d, J=6.8Hz, 3H), 1.19(d, J=6.4Hz, 3H), 1.21(d, J=6.8Hz, 3H), 1.96-2.02
(m, 1H), 2.11(d, J=4.0Hz, 3H), 2.20(s, 3H), 2.41(dd, J=10.4, 15.6Hz, 1H),
2.69-2.78(m, 2H), 3.23(ddd, J=2.0, 4.0, 10.0Hz, 1H), 3.70(s, 3H), 4.12(hept.,
J=6.8Hz, 1H), 5.84(s, 1H), 6.49(d, J=15.6Hz, 1H), 6.65(d, J=9.2Hz, 1H), 6.67
(dd, J=15.2, 26.8Hz, 1H), 6.85(d, J=2.0Hz, 1H), 6.95(dd, J=2.0, 8.8Hz, 1H).

実施例 15

(E, E, E) - 7 - [1 - (1 - メチルエチル) - 3 - メチル - 1, 2, 3,
4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル] - 6 - フルオロ - 3 - メチル - オクタ
- 2, 4, 6 - トリエン酸

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :

1.05(d, J=6.4Hz, 3H), 1.19(d, J=6.8Hz, 3H), 1.21(d, J=6.4Hz, 3H), 1.94-2.04
(m, 1H), 2.12(d, J=3.6Hz, 3H), 2.21(s, 3H), 2.41(dd, J=10.8, 15.6Hz, 1H),
2.69-2.76(m, 2H), 3.23(ddd, J=2.0, 4.0, 10.0Hz, 1H), 5.86(s, 1H), 6.52(d, J=
15.6Hz, 1H), 6.65(d, J=8.4Hz, 1H), 6.71(dd, J=15.2, 26.4Hz, 1H), 6.86(d, J=
2.0Hz, 1H), 6.95(dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H).

実施例 16

(E) - 3 - [1 - (1 - メチルエチル) - 3 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テ
トラヒドロキノリン - 6 - イル] - 2 - ブテン酸エチル

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :

1.04(d, J=6.4Hz, 3H), 1.18(d, J=6.4Hz, 3H), 1.20(d, J=6.4Hz, 3H), 1.31(t, J=
7.2Hz, 3H), 1.90-2.02(m, 1H), 2.41(dd, J=10.0, 15.6Hz, 1H), 2.70-2.80(m,
2H), 3.22(ddd, J=2.0, 4.0, 10.0Hz, 1H), 4.14(hept., J=6.4Hz, 1H), 4.18(q, J=
7.2Hz, 2H), 6.09(d, J=1.2Hz, 1H), 6.63(d, J=8.8Hz, 1H), 7.18(d, J=2.4Hz,
1H), 7.28(dd, J=2.4, 8.8Hz, 1H).

実施例 17

(E, E, E) - 7 - [1 - (1 - メチルエチル) - 3 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトロヒドロキノリン - 6 - イル] - 3 - メチル - オクタ - 2, 4, 6 - トリエン酸メチル

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :

1.05(d, J=6.4Hz, 3H), 1.17(d, J=6.4Hz, 3H), 1.20(d, J=6.8Hz, 3H), 1.92-2.02 (m, 1H), 2.20(d, J=0.8Hz, 3H), 2.38(d, J=1.2Hz, 3H), 2.42(dd, J=10.4, 15.6Hz, 1H), 2.69-2.80(m, 2H), 3.22(ddd, J=2.0, 4.0, 10.0Hz, 1H), 3.71(s, 3H), 4.13 (hept., J=6.4Hz, 1H), 5.77(s, 1H), 6.32(d, J=14.8Hz, 1H), 6.53(d, J=11.2Hz, 1H), 6.64(d, J=9.2Hz, 1H), 7.06(dd, J=11.2, 14.8Hz, 1H), 7.14(d, J=2.0Hz, 1H), 7.25(dd, J=2.0, 8.8Hz, 1H).

実施例 18

(E, E, E) - 7 - [1 - (1 - メチルエチル) - 3 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル] - 3 - メチル - オクタ - 2, 4, 6 - トリエン酸

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :

1.05(d, J=6.4Hz, 3H), 1.18(d, J=6.8Hz, 3H), 1.20(d, J=6.8Hz, 3H), 1.90-2.03 (m, 1H), 2.21(bs, 3H), 2.39(bs, 3H), 2.42(dd, J=10.4, 15.6Hz, 1H), 2.68-2.82 (m, 2H), 3.18-3.26(m, 1H), 4.14(hept., J=6.4Hz, 1H), 5.79(bs, 1H), 6.34(d, J=15.2Hz, 1H), 6.55(d, J=12.0Hz, 1H), 6.65(d, J=9.2Hz, 1H), 7.10(dd, J=11.2, 14.8Hz, 1H), 7.15(d, J=1.2Hz, 1H), 7.24-7.28(m, 1H).

実施例 19

(E) - 3 - [1 - (1 - メチルエチル) - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル] - 2 - フルオロ - 2 - プテン酸エチル

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :

1.08(d, J=6.4Hz, 3H), 1.12(t, J=7.2Hz, 3H), 1.19(d, J=6.8Hz, 3H), 1.27(d, J=

6.8Hz, 3H), 1.65-1.75(m, 2H), 2.13(d, J=4.4Hz, 3H), 2.63(dd, J=4.4, 16.8Hz, 1H), 2.86(ddd, J=6.0, 13.6, 16.4Hz, 1H), 3.68-3.77(m, 1H), 4.06-4.15(m, 3H), 6.66(d, J=8.4Hz, 1H), 6.86(d, J=2.4Hz, 1H), 6.92(dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H).

実施例 20

(E, E, E) - 7 - [1 - (1 - メチルエチル) - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル] - 6 - フルオロ - 3 - メチル - オクタ - 2, 4, 6 - トリエン酸メチル

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :

1.12(d, J=6.4Hz, 3H), 1.22(d, J=6.4Hz, 3H), 1.29(d, J=6.8Hz, 3H), 1.64-1.80(m, 2H), 2.13(d, J=3.6Hz, 3H), 2.22(s, 3H), 2.61-2.69(m, 1H), 2.84-2.94(m, 1H), 3.70(s, 3H), 3.70-3.78(m, 1H), 4.11(hept., J=6.4Hz, 1H), 5.84(s, 1H), 6.50(d, J=15.6Hz, 1H), 6.69(d, J=8.8Hz, 1H), 6.70(dd, J=15.6, 26.4Hz, 1H), 6.92(d, J=2.4Hz, 1H), 6.96(dd, J=2.4, 8.8Hz, 1H).

実施例 21

(E, E, E) - 7 - [1 - (1 - メチルエチル) - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル] - 6 - フルオロ - 3 - メチル - オクタ - 2, 4, 6 - トリエン酸

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :

1.12(d, J=6.4Hz, 3H), 1.22(d, J=6.4Hz, 3H), 1.29(d, J=6.8Hz, 3H), 1.60-1.80(m, 2H), 2.13(d, J=4.0Hz, 3H), 2.22(s, 3H), 2.65(dd, J=4.4, 16.8Hz, 1H), 2.89(ddd, J=6.0, 13.6, 16.4Hz, 1H), 3.70-3.80(m, 1H), 4.11(hept., J=6.4Hz, 1H), 5.86(s, 1H), 6.53(d, J=16.8Hz, 1H), 6.70(d, J=8.4Hz, 1H), 6.74(dd, J=16.0, 26.4Hz, 1H), 6.92(d, J=2.0Hz, 1H), 6.96(dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H).

実施例 22

(E) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 -

イル) - 2 - ブテン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1. 31(t, $J=6.5\text{Hz}$, 3H), 1. 98(tt, $J=6.0, 6.0\text{Hz}$, 2H), 2. 55(d, $J=1.0\text{Hz}$, 3H), 2. 77
(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 2. 93(s, 3H), 3. 28(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 4. 19(q, $J=6.5\text{Hz}$, 2H),
6. 10(q, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 6. 53(d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7. 18(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7. 30(dd, J
 $=9.0, 2.0\text{Hz}$, 1H).

実施例 2 3

(E, E, E) - 7 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル) - 3 - メチル - オクタ - 2, 4, 6 - トリエン酸メチル

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1. 93-2. 02(m, 2H), 2. 21(s, 3H), 2. 38(bs, 3H), 2. 78(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 2. 92(s,
3H), 3. 26(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3. 71(s, 3H), 5. 77(s, 1H), 6. 33(d, $J=14.8\text{Hz}$, 1H),
6. 51-6. 56(m, 2H), 7. 05(dd, $J=11.6, 15.2\text{Hz}$, 1H), 7. 16(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7. 24-
7. 27(m, 1H).

実施例 2 4

(E, E, E) - 7 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル) - 3 - メチル - オクタ - 2, 4, 6 - トリエン酸

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1. 99(tt, $J=6.0, 6.0\text{Hz}$, 2H), 2. 21(s, 3H), 2. 39(s, 3H), 2. 78(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H),
2. 92(s, 3H), 3. 26(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 5. 80(s, 1H), 6. 35(d, $J=15.0\text{Hz}$, 1H), 6. 55
(d, $J=12.5\text{Hz}$, 1H), 6. 55(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7. 10(dd, $J=15.0, 12.5\text{Hz}$, 1H), 7. 15
(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7. 26(dd, $J=2.0, 8.5\text{Hz}$, 1H).

実施例 2 5

(E) - 3 - (1 - シクロヘキシル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル) - 2 - ブテン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.10-1.53(m, 8H), 1.66-1.92(m, 7H), 2.55(d, $J=0.8\text{Hz}$, 3H), 2.73(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.24(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.55-3.65(m, 1H), 4.10-4.20(m, 2H), 6.08(q, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 6.60(d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.17(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.27(dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$, 1H).

実施例 26

(E, E, E) - 7 - (1-シクロヘキシル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル) - 3-メチル-オクター-2, 4, 6-トリエン酸メチル

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.10-1.56(m, 5H), 1.66-1.92(m, 7H), 2.20(d, $J=0.8\text{Hz}$, 3H), 2.38(d, $J=0.8\text{Hz}$, 3H), 2.74(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.23(t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.55-3.65(m, 1H), 3.71(s, 3H), 5.77(s, 1H), 6.32(d, $J=15.2\text{Hz}$, 1H), 6.53(bd, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 6.61(d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.06(dd, $J=10.8, 14.8\text{Hz}$, 1H), 7.14(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.23(dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$, 1H).

実施例 27

(E, E, E) - 7 - (1-シクロヘキシル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル) - 3-メチル-オクター-2, 4, 6-トリエン酸

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.10-1.54(m, 5H), 1.66-1.94(m, 7H), 2.21(s, 3H), 2.39(s, 3H), 2.74(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.23(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.55-3.65(m, 1H), 5.79(s, 1H), 6.34(d, $J=14.8\text{Hz}$, 1H), 6.54(d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 6.61(d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.10(dd, $J=11.2, 14.4\text{Hz}$, 1H), 7.14(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.26(m, 1H).

実施例 28

(E) - 3 - [1 - (1-メチルエチル) - 8-クロロ-1, 2, 3, 4-

テトラヒドロキノリン-6-イル] - 2-フルオロ-2-ブテン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.06(t, J=6.8Hz, 3H), 1.16(d, J=6.8Hz, 6H), 1.84(tt, J=6.0, 6.0Hz, 2H), 2.10
(d, J=4.4Hz, 3H), 2.68(t, J=6.0Hz, 2H), 3.14(t, J=6.0Hz, 2H), 4.08(q, J=6.8
Hz, 2H), 4.12(hept., J=6.8Hz, 1H), 6.70-6.72(m, 1H), 6.99(d, J=2.0Hz, 1H).

実施例 29

(E, E, E) - 7 - [1 - (1-メチルエチル) - 8-クロロ-1, 2,
3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル] - 6-フルオロ-3-メチルーオ
クター-2, 4, 6-トリエン酸メチル

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.19(d, J=6.8Hz, 6H), 1.86(tt, J=6.0, 6.0Hz, 2H), 2.09(d, J=4.0Hz, 3H), 2.19
(s, 3H), 2.70(t, J=6.0Hz, 1H), 3.16(t, J=6.0Hz, 2H), 3.71(s, 3H), 4.16(hept.,
J=6.8Hz, 1H), 5.86(s, 1H), 6.52(s, 1H), 6.56(dd, J=14.8, 27.6Hz, 1H), 6.77-
6.79(m, 1H), 7.06(d, J=2.4Hz, 1H).

実施例 30

(E, E, E) - 7 - [1 - (1-メチルエチル) - 8-クロロ-1, 2,
3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル] - 6-フルオロ-3-メチルーオ
クター-2, 4, 6-トリエン酸

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.19(d, J=6.8Hz, 6H), 1.83-1.90(m, 2H), 2.10(d, J=3.6Hz, 3H), 2.19(s, 3H),
2.70(t, J=6.8Hz, 2H), 3.16(t, J=6.0Hz, 2H), 4.16(hept., J=6.8Hz, 1H), 5.88
(s, 1H), 6.55(s, 1H), 6.59(dd, J=15.6, 32.4Hz, 1H), 6.77-6.79(m, 1H), 7.06
(d, J=2.4Hz, 1H).

実施例 31

(E) - 3 - [1 - (1-メチルエチル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ

キノリン-6-イル]-2-ペンテン酸エチル

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :

1.13(t, J=7.6Hz, 3H), 1.20(d, J=6.4Hz, 6H), 1.30(t, J=6.8Hz, 3H), 1.90(tt, J=6.0, 6.0Hz, 2H), 2.74(t, J=6.0Hz, 2H), 3.08(q, J=7.6Hz, 2H), 3.20(t, J=6.0Hz, 2H), 4.15(hept., J=6.4Hz, 1H), 4.18(q, J=7.2Hz, 2H), 6.00(s, 1H), 6.64(d, J=9.2Hz, 1H), 7.17(d, J=2.4Hz, 1H), 7.27(dd, J=2.8, 9.2Hz, 1H).

実施例 3 2

(E, E, E)-7-[1-(1-メチルエチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル]-3-メチル-ノナ-2, 4, 6-トリエン酸メチル

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :

1.11(t, J=7.6Hz, 3H), 1.19(d, J=6.4Hz, 6H), 1.91(tt, J=6.0, 6.0Hz, 2H), 2.38(d, J=0.8Hz, 3H), 2.68(q, J=7.6Hz, 2H), 2.75(t, J=6.0Hz, 2H), 3.19(t, J=6.0Hz, 2H), 3.71(s, 3H), 4.14(hept., J=6.4Hz, 1H), 5.76(s, 1H), 6.32(d, J=15.2Hz, 1H), 6.42(d, J=11.2Hz, 1H), 6.65(d, J=8.8Hz, 1H), 7.03(dd, J=11.2, 15.2Hz, 1H), 7.12(d, J=2.4Hz, 1H), 7.21(dd, J=2.4, 8.8Hz, 1H).

実施例 3 3

(E, E, E)-7-[1-(1-メチルエチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル]-3-メチル-ノナ-2, 4, 6-トリエン酸

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :

1.10(t, J=7.6Hz, 3H), 1.18(d, J=6.4Hz, 6H), 1.90(tt, J=6.0, 6.0Hz, 2H), 2.38(bs, 3H), 2.68(q, J=7.6Hz, 2H), 2.73(t, J=6.0Hz, 2H), 3.18(t, J=6.0Hz, 2H), 4.12(hept., J=6.4Hz, 1H), 5.80(bs, 1H), 6.34(bd, J=16.0Hz, 1H), 6.43(d, J=12.6Hz, 1H), 6.64(d, J=8.8Hz, 1H), 6.92-7.08(m, 1H), 7.12(bs, 1H), 7.21(dd, J=2.4, 8.8Hz, 1H).

実施例 3 4

(E) - 3 - [1 - (1 - メチルエチル) - 8 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル] - 2 - フルオロ - 2 - ペンテン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.00(t, J=7.6Hz, 3H), 1.11(t, J=7.2Hz, 3H), 1.17(d, J=6.8Hz, 6H), 1.89(t, J=6.0, 6.0Hz, 2H), 2.51(dq, J=3.5, 7.6Hz, 2H), 2.71(t, J=6.0Hz, 2H), 3.15(t, J=6.0Hz, 2H), 4.09(q, J=7.2Hz, 2H), 4.10(hept., J=6.8Hz, 1H), 6.61(d, J=8.4 Hz, 1H), 6.75(d, J=2.0Hz, 1H), 6.85(dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H).

実施例 3 5

(E, E, E) - 7 - [1 - (1 - メチルエチル) - 8 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル] - 6 - フルオロ - 3 - メチル - ノナ - 2, 4, 6 - トリエン酸メチル

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

0.99(t, J=7.6Hz, 3H), 1.19(d, J=6.8Hz, 6H), 1.83-1.90(m, 2H), 2.17(s, 3H), 2.52(dq, J=3.2, 7.6Hz, 2H), 2.70(t, J=6.8Hz, 2H), 3.16(t, J=6.0Hz, 2H), 3.70(s, 3H), 4.15(hept., J=6.8Hz, 1H), 5.85(s, 1H), 6.47(dd, J=15.8, 44.0Hz, 1H), 6.50(d, J=2.4Hz, 1H), 6.74(d, J=2.0Hz, 1H), 7.03(d, J=2.0Hz, 1H).

実施例 3 6

(E, E, E) - 7 - [1 - (1 - メチルエチル) - 8 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル] - 6 - フルオロ - 3 - メチル - ノナ - 2, 4, 6 - トリエン酸

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

0.99(t, J=7.6Hz, 3H), 1.19(d, J=6.8Hz, 6H), 1.80-1.92(m, 2H), 2.17(s, 3H), 2.48-2.56(m, 2H), 2.70(t, J=6.0Hz, 2H), 3.16(t, J=6.0Hz, 2H), 4.16(hept., J=6.8Hz, 1H), 5.87(s, 1H), 6.51(dd, J=16.0, 38.0Hz, 1H), 6.53(s, 1H), 6.75(d,

J=2.0Hz, 1H), 7.03(d, J=2.0Hz, 1H).

実施例 3 7

(E) - 3 - [1 - (1 - メチルエチル) - 8 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル] - 2 - フルオロ - 2 - ブテン酸エチル

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :

1.05(t, J=7.2Hz, 3H), 1.12(d, J=6.8Hz, 6H), 1.82(tt, J=6.0, 6.0Hz, 2H), 2.12(d, J=4.4Hz, 3H), 2.67(t, J=6.0Hz, 2H), 3.14(t, J=6.0Hz, 2H), 3.79(s, 3H), 4.06(q, J=7.2Hz, 2H), 4.13(hept., J=6.4Hz, 1H), 6.47(d, J=1.6Hz, 1H), 6.49(d, J=2.0Hz, 1H).

実施例 3 8

(E, E, E) - 7 - [1 - (1 - メチルエチル) - 8 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル] - 6 - フルオロ - 3 - メチル - オクタ - 2, 4, 6 - トリエン酸メチル

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :

1.15(d, J=6.8Hz, 6H), 1.84(tt, J=6.0, 6.0Hz, 2H), 2.13(d, J=3.6Hz, 3H), 2.17(s, 3H), 2.69(t, J=6.0Hz, 2H), 3.16(t, J=6.0Hz, 2H), 3.70(s, 3H), 3.80(s, 3H), 4.18(hept., J=6.8Hz, 1H), 5.84(s, 1H), 6.50(d, J=15.6Hz, 1H), 6.54(bs, 2H), 6.64(dd, J=15.6, 26.4Hz, 1H).

実施例 3 9

(E, E, E) - 7 - [1 - (1 - メチルエチル) - 8 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル] - 6 - フルオロ - 3 - メチル - オクタ - 2, 4, 6 - トリエン酸

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :

1.15(d, J=6.8Hz, 6H), 1.80-1.88(m, 2H), 2.14(d, J=3.2Hz, 3H), 2.17(s, 3H), 2.70(t, J=6.0Hz, 2H), 3.16(t, J=6.0Hz, 2H), 3.81(s, 3H), 4.18(hept., J=6.8

Hz, 1H), 6.53(d, J=15.6Hz, 1H), 6.54(bs, 2H), 6.68(dd, J=15.6, 26.4Hz, 1H).

実施例 4 0

(E)-3-[1-(1-メチルエチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンズアゼピン-7-イル]-2-フルオロ-2-ブテン酸エチル

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :

1.09(t, J=7.2Hz, 3H), 1.22(d, J=6.8Hz, 6H), 1.60-1.70(m, 4H), 2.12(d, J=4.8 Hz, 3H), 2.70-2.78(m, 2H), 2.92-2.99(m, 2H), 4.09(hept., J=6.8Hz, 1H), 4.10 (q, J=7.2Hz, 2H), 6.80-6.98(m, 3H).

実施例 4 1

(E, E, E)-7-[1-(1-メチルエチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンズアゼピン-7-イル]-6-フルオロ-3-メチル-オクター-2,4,6-トリエン酸エチル

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :

1.24(d, J=6.4Hz, 6H), 1.60-1.73(m, 4H), 2.13(d, J=3.6Hz, 3H), 2.19(bs, 3H), 2.73-2.76(m, 2H), 2.94-3.04(m, 2H), 3.70(s, 3H), 3.78(hept., J=6.4Hz, 1H), 5.85(s, 1H), 6.51(d, J=15.6Hz, 1H), 6.64(dd, J=15.6, 26.0Hz, 1H), 6.89(d, J=8.0Hz, 1H), 6.98-7.01(m, 2H).

実施例 4 2

(E, E, E)-7-[1-(1-メチルエチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンズアゼピン-7-イル]-6-フルオロ-3-メチル-オクター-2,4,6-トリエン酸

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :

1.24(d, J=6.4Hz, 6H), 1.60-1.76(m, 4H), 2.14(d, J=3.2Hz, 3H), 2.20(bs, 3H), 2.70-2.80(m, 2H), 2.93-3.03(m, 2H), 3.78(hept., J=6.4Hz, 1H), 5.87(s, 1H), 6.53(d, J=16.0Hz, 1H), 6.67(dd, J=15.6, 26.4Hz, 1H), 6.90(d, J=8.0Hz, 1H).

6.98-7.01(m, 2H).

実施例 4 3

(Z) - 3 - [1 - (1 - メチルエチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ
- 1 H - ベンズアゼピン - 7 - イル] - 2 - フルオロ - 2 - ブテン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.23(d, $J=6.4\text{Hz}$, 6H), 1.37(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.60-1.70(m, 4H), 2.43(d, $J=3.6\text{Hz}$, 3H), 2.72-2.80(m, 2H), 2.96-3.03(m, 2H), 3.79(hept., $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 4.32(q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 6.88(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.19-7.23(m, 2H).

実施例 4 4

(E, E, Z) - 7 - [1 - (1 - メチルエチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラ
ヒドロ - 1 H - ベンズアゼピン - 7 - イル] - 6 - フルオロ - 3 - メチル -
オクター 2, 4, 6 - トリエン酸メチル

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.23(d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 1.62-1.73(m, 4H), 2.14(d, $J=2.4\text{Hz}$, 3H), 2.37(s, 3H),
2.72-2.80(m, 2H), 2.93-3.05(m, 2H), 3.73(s, 3H), 3.78(hept., $J=6.8\text{Hz}$, 1H),
5.88(s, 1H), 6.59(d, $J=15.2\text{Hz}$, 1H), 6.82(dd, $J=15.2, 26.0\text{Hz}$, 1H), 6.89(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.27(m, 2H).

実施例 4 5

(E, E, Z) - 7 - [1 - (1 - メチルエチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラ
ヒドロ - 1 H - ベンズアゼピン - 7 - イル] - 6 - フルオロ - 3 - メチル -
オクター 2, 4, 6 - トリエン酸

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.23(d, $J=6.4\text{Hz}$, 6H), 1.62-1.75(m, 4H), 2.15(d, $J=2.4\text{Hz}$, 3H), 2.38(s, 3H),
2.72-2.80(m, 2H), 2.95-3.05(m, 2H), 3.79(hept., $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 5.92(s, 1H),
6.62(d, $J=15.2\text{Hz}$, 1H), 6.86(dd, $J=15.2, 26.0\text{Hz}$, 1H), 6.89(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H).

7.24-7.29(m, 2H).

実施例 4 6

(E) - 3 - [1 - (1 - メチルエチル) - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロベンゾアゾシン - 8 - イル] - 2 - フルオロ - 2 - プテン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.03(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.07(d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H), 1.11-1.17(m, 2H), 1.55-1.68(m, 4H), 2.14(d, $J=4.4\text{Hz}$, 3H), 2.75-2.83(m, 4H), 3.28(hept., $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 4.04(q, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 6.97(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.99(dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.14(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H).

実施例 4 7

(E, E, E) - 7 - [1 - (1 - メチルエチル) - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロベンゾアゾシン - 8 - イル] - 6 - フルオロ - 3 - メチル - オクター - 2, 4, 6 - トリエン酸メチル

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.08(d, $J=6.4\text{Hz}$, 6H), 1.10-1.19(m, 2H), 1.57-1.67(m, 4H), 2.14(s, 3H), 2.15(d, $J=4.0\text{Hz}$, 3H), 2.77-2.82(m, 4H), 3.29(hept., $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 3.70(s, 3H), 5.85(s, 1H), 6.51(s, 1H), 6.54(d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 7.04(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.06(dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.18(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H).

実施例 4 8

(E, E, E) - 7 - [1 - (1 - メチルエチル) - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロベンゾアゾシン - 8 - イル] - 6 - フルオロ - 3 - メチル - オクター - 2, 4, 6 - トリエン酸

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.09(d, $J=6.4\text{Hz}$, 6H), 1.09-1.19(m, 2H), 1.56-1.68(m, 4H), 2.15(s, 3H), 2.16(d, $J=3.6\text{Hz}$, 3H), 2.76-2.86(m, 4H), 3.30(hept., $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 5.87(s, 1H).

6.54(s, 1H), 6.57(d, J=15.6Hz, 1H), 7.04(d, J=2.0Hz, 1H), 7.07(dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H), 7.18(d, J=8.0Hz, 1H).

実施例 4 9

(E) - 3 - { 1 - (1 - メチルエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 7 - イル } - 2 - ブテン酸エチル

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :

1.20(d, J=6.4Hz, 6H), 1.32(t, J=7.2Hz, 3H), 1.90(tt, J=6.0, 6.0Hz, 2H), 2.55(d, J=1.6Hz, 3H), 2.74(t, J=6.0Hz, 2H), 3.17(t, J=6.0Hz, 2H), 4.15(hept., J=6.4Hz, 1H), 4.21(q, J=7.2Hz, 2H), 6.09(q, J=1.2Hz, 1H), 6.66(dd, J=1.6, 7.6 Hz, 1H), 6.74(d, J=1.2Hz, 1H), 6.94(d, J=7.6Hz, 1H).

実施例 5 0

(E, E, E) - 7 - { 1 - (1 - メチルエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 7 - イル } - 3 - メチル - オクタ - 2, 4, 6 - トリエン酸メチル

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :

1.20(d, J=6.8Hz, 6H), 1.91(tt, J=6.0, 6.0Hz, 2H), 2.23(d, J=1.6Hz, 3H), 2.39(d, J=1.2Hz, 3H), 2.73(t, J=6.0Hz, 2H), 3.17(t, J=6.0Hz, 2H), 3.72(s, 3H), 4.17(hept., J=6.8Hz, 1H), 5.80(s, 1H), 6.36(d, J=15.2Hz, 1H), 6.52(bd, J=11.2Hz, 1H), 6.67(dd, J=2.0, 7.6Hz, 1H), 6.76(d, J=1.2Hz, 1H), 7.04(dd, J=11.2, 14.8Hz, 1H).

実施例 5 1

(E, E, E) - 7 - { 1 - (1 - メチルエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 7 - イル } - 3 - メチル - オクタ - 2, 4, 6 - トリエン酸

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :

1. 21(d, J=6.4Hz, 6H), 1.90(tt, J=6.0, 6.0Hz, 2H), 2.24(s, 3H), 2.39(s, 3H),
 2.73(t, J=6.0Hz, 2H), 3.17(t, J=6.0Hz, 2H), 4.17(hept., J=6.4Hz, 1H), 5.82
 (s, 1H), 6.39(d, J=15.2Hz, 1H), 6.53(d, J=12.0Hz, 1H), 6.67(dd, J=1.6, 7.6Hz,
 1H), 6.76(s, 1H), 6.93(d, J=7.8Hz, 1H), 7.08(dd, J=11.6, 15.6Hz, 1H).

実施例 5 2

(E) - 3 - [1 - (1 - メチルエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ
 キノリン - 7 - イル] - 2 - フルオロ - 2 - プテン酸エチル

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :

1.08(t, J=7.2Hz, 3H), 1.16(d, J=6.8Hz, 6H), 1.89(tt, J=6.0, 6.0Hz, 2H), 2.12
 (d, J=4.4Hz, 3H), 2.72(t, J=6.0Hz, 2H), 3.14(t, J=6.0Hz, 2H), 4.04(hept., J=
 6.8Hz, 1H), 4.08(q, J=7.2Hz, 2H), 6.35(dd, J=2.0, 7.2Hz, 1H), 6.45(bs, 1H),
 6.90(d, J=7.6Hz, 1H).

実施例 5 3

(E, E, E) - 7 - [1 - (1 - メチルエチル) - 1, 2, 3, 4 - テト
 ラヒドロキノリン - 7 - イル] - 6 - フルオロ - 3 - メチル - オクタ - 2, 4,
 6 - トリエン酸メチル

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :

1.18(d, J=6.8Hz, 6H), 1.91(tt, J=6.0, 6.0Hz, 2H), 2.13(d, J=3.6Hz, 3H), 2.18
 (d, J=0.8Hz, 3H), 2.74(t, J=6.0Hz, 2H), 3.18(t, J=6.0Hz, 2H), 3.70(s, 3H),
 4.06(hept., J=6.8Hz, 1H), 5.85(s, 1H), 6.43(dd, J=1.6, 7.6Hz, 1H), 6.52(d, J=
 15.6Hz, 1H), 6.52(bs, 1H), 6.67(dd, J=16.0, 26.4Hz, 1H), 6.93(d, J=7.6Hz,
 1H).

実施例 5 4

(E, E, E) - 7 - [1 - (1 - メチルエチル) - 1, 2, 3, 4 - テト
 ラヒドロキノリン - 7 - イル] - 6 - フルオロ - 3 - メチル - オクタ - 2, 4,

6-トリエン酸

 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.18(d, $J=6.4\text{Hz}$, 6H), 1.86-1.95(m, 2H), 2.14(d, $J=3.6\text{Hz}$, 3H), 2.18(bs, 3H),
 2.75(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.18(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 4.06(hept., $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 5.87
 (bs, 1H), 6.43(bd, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.52-6.56(m, 2H), 6.70(dd, $J=15.6, 26.0\text{Hz}$,
 1H), 6.93(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H).

実施例 5 5

(E) - 3 - (2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ [I, J] キノリジン-9-イル) - 2-ブテン酸エチル

 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.30(t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.97(tt, $J=6.4, 5.6\text{Hz}$, 4H), 2.53(d, $J=1.2\text{Hz}$, 3H), 2.75
 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 4H), 3.19(t, $J=5.6\text{Hz}$, 4H), 4.18(q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 6.07(q, $J=1.2$
 Hz, 1H), 7.02(s, 2H).

実施例 5 6

(E, E, E) - 7 - (2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H, 5H-ベン
 ゾ [I, J] キノリジン-9-イル) - 3-メチル-オクタ-2, 4, 6-トリ
 エン酸メチル

 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.97(tt, $J=6.4, 5.6\text{Hz}$, 4H), 2.18(s, 3H), 2.38(s, 3H), 2.76(t, $J=6.4\text{Hz}$, 4H),
 3.17(t, $J=6.4\text{Hz}$, 4H), 3.71(s, 3H), 5.76(s, 1H), 6.32(d, $J=14.8\text{Hz}$, 1H), 6.51
 (d, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 6.98(s, 2H), 7.05(dd, $J=11.2, 15.2\text{Hz}$, 1H).

実施例 5 7

(E, E, E) - 7 - (2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H, 5H-ベン
 ゾ [I, J] キノリジン-9-イル) - 3-メチル-オクタ-2, 4, 6-トリ
 エン酸

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1. 97(tt, $J=6.4, 5.6\text{Hz}$, 4H), 2. 19(s, 3H), 2. 38(s, 3H), 2. 76(t, $J=6.4\text{Hz}$, 4H),
3. 17(t, $J=5.6\text{Hz}$, 4H), 5. 79(s, 1H), 6. 34(d, $J=14.8\text{Hz}$, 1H), 6. 52(d, $J=11.2\text{Hz}$,
1H), 6. 99(s, 2H), 7. 09(dd, $J=11.6, 15.2\text{Hz}$, 1H).

実施例 5 8

(E) - 3 - (2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ [1, J] キノリジン-9-イル) - 2-フルオロ-2-ブテン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1. 15(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1. 93 ~ 2. 05(m, 4H), 2. 10(d, $J=4.8\text{Hz}$, 3H), 2. 72(t, $J=$
6. 0Hz, 4H), 3. 14(t, $J=6.0\text{Hz}$, 4H), 4. 12(q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 6. 64(s, 2H).

実施例 5 9

(E, E, E) - 7 - (2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H, 5H-ベン
ゾ [1, J] キノリジン-9-イル) - 6-フルオロ-3-メチル-オクター
2, 4, 6-トリエン酸メチル

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1. 98(tt, $J=6.0, 6.0\text{Hz}$, 4H), 2. 09(d, $J=3.6\text{Hz}$, 3H), 2. 20(d, $J=0.8\text{Hz}$, 3H), 2. 75
(t, $J=6.4\text{Hz}$, 4H), 3. 17(t, $J=6.0\text{Hz}$, 4H), 3. 70(s, 3H), 5. 84(s, 1H), 6. 48(d, $J=$
16. 0Hz, 1H), 6. 67(dd, $J=16.0, 26.4\text{Hz}$, 1H), 6. 69(s, 2H).

実施例 6 0

(E, E, E) - 7 - (2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H, 5H-ベン
ゾ [1, J] キノリジン-9-イル) - 6-フルオロ-3-メチル-オクター
2, 4, 6-トリエン酸

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1. 98(tt, $J=6.0, 6.0\text{Hz}$, 4H), 2. 16(d, $J=3.6\text{Hz}$, 3H), 2. 21(s, 3H), 2. 75(t, $J=6.4$
Hz, 4H), 3. 18(t, $J=6.0\text{Hz}$, 4H), 5. 86(s, 1H), 6. 51(d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 6. 71(dd, J

=16.0, 26.4Hz, 1H), 6.69(s, 2H).

実施例 6 1

(E) - 3 - [1, 4 - ジ (1 - メチルエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラ
ヒドロキノキサリン - 6 - イル] - 2 - ブテン酸エチル

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :

1.19(d, J=6.5Hz, 6H), 1.20(d, J=6.5Hz, 6H), 1.31(t, J=6.5Hz, 3H), 2.56(bs,
3H), 3.00-3.40(m, 4H), 4.00-4.30(m, 2H), 4.19(q, J=6.5Hz, 2H), 5.98-6.15(m,
1H), 6.53-6.68(m, 1H), 6.75-7.00(m, 2H).

実施例 6 2

(E, E, E) - 7 - [1, 4 - ジ (1 - メチルエチル) - 1, 2, 3, 4
- テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル] - 3 - メチル - オクタ - 2, 4, 6
- トリエン酸メチル

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :

1.19(d, J=6.5Hz, 6H), 1.20(d, J=6.5Hz, 6H), 2.22(s, 3H), 2.38(s, 3H), 3.15-
3.21(m, 2H), 3.22-3.28(m, 2H), 3.71(s, 3H), 5.77(s, 1H), 6.32(d, J=15.0Hz,
1H), 6.51(d, J=11.0Hz, 1H), 6.60(d, J=8.0Hz, 1H), 6.80(s, 1H), 6.83(d, J=8.5
Hz, 1H), 7.06(dd, J=11.0, 15.0Hz, 1H).

実施例 6 3

(E, E, E) - 7 - [1, 4 - ジ (1 - メチルエチル) - 1, 2, 3, 4
- テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル] - 3 - メチル - オクタ - 2, 4, 6
- トリエン酸

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :

1.15(d, J=6.5Hz, 6H), 1.19(d, J=6.5Hz, 6H), 2.18(bs, 3H), 2.33(bs, 3H), 3.10
- 3.35(m, 4H), 3.95-4.23(m, 2H), 5.81(bs, 1H), 6.32(d, J=15.0Hz, 1H), 6.49(d,
J=11.0Hz, 1H), 6.58(d, J=8.0Hz, 1H), 6.75-6.85(m, 2H), 6.90-7.13(m, 1H).

実施例 6 4

(E) - 3 - [1, 4 - ジ (1 - メチルエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラ
ヒドロキノキサリン - 6 - イル] - 2 - フルオロ - 2 - プテン酸エチル

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :

1.12(t, J=7.2Hz, 3H), 1.16(d, J=6.8Hz, 3H), 1.17(d, J=6.8Hz, 3H), 2.12(d, J=
4.4Hz, 3H), 3.16-3.24(m, 4H), 4.00-4.13(m, 4H), 6.45(d, J=1.6Hz, 1H), 6.49
(dd, J=1.6, 10.0Hz, 1H), 6.57(d, J=8.4Hz, 1H).

実施例 6 5

(E, E, E) - 7 - [1, 4 - ジ (1 - メチルエチル) - 1, 2, 3, 4
- テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル] - 6 - フルオロ - 3 - メチル - オク
ター - 2, 4, 6 - トリエン酸メチル

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :

1.18(d, J=6.4Hz, 3H), 1.20(d, J=6.4Hz, 3H), 2.13(bs, 3H), 2.19(s, 3H), 3.14=
3.28(m, 4H), 3.70(s, 3H), 3.98-4.12(m, 2H), 5.84(s, 1H), 6.48-6.78(m, 5H).

実施例 6 6

(E, E, E) - 7 - [1, 4 - ジ (1 - メチルエチル) - 1, 2, 3, 4
- テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル] - 6 - フルオロ - 3 - メチル - オク
ター - 2, 4, 6 - トリエン酸

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :

1.18(d, J=6.8Hz, 3H), 1.20(d, J=6.4Hz, 3H), 2.14(d, J=3.6Hz, 3H), 2.20(bs,
3H), 3.18-3.29(m, 4H), 3.97-4.12(m, 2H), 5.86(s, 1H), 6.50-6.63(m, 4H),
6.76(dd, J=15.6, 26.0Hz, 1H).

実施例 6 7

(E) - 3 - [4 - (1 - メチルエチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1,
4 - ベンゾオキサジン - 7 - イル] - 2 - フルオロ - 2 - プテン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1. 13(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1. 17(d, $J=6.4\text{Hz}$, 6H), 2. 10(d, $J=4.8\text{Hz}$, 3H), 3. 24(t, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 4. 11(q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 4. 22(t, $J=4.4\text{Hz}$, 2H), 6. 65-6. 69(m, 3H).

実施例 6 8

(E, E, E) - 7 - [4 - (1 - メチルエチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 7 - イル] - 6 - フルオロ - 3 - メチル - オクタ - 2, 4, 6 - トリエン酸メチル

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1. 20(d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 2. 10(d, $J=3.6\text{Hz}$, 3H), 2. 20(s, 3H), 3. 26(t, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 3. 70(s, 3H), 4. 11(hept., $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 4. 24(t, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 5. 84(s, 1H), 6. 50(d, $J=15.2\text{Hz}$, 1H), 6. 59-6. 72(m, 4H).

実施例 6 9

(E, E, E) - 7 - [1 - (4 - メチルエチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 7 - イル] - 6 - フルオロ - 3 - メチル - オクタ - 2, 4, 6 - トリエン酸

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1. 21(d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 2. 11(d, $J=3.6\text{Hz}$, 3H), 2. 21(s, 3H), 3. 27(t, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 4. 11(hept., $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 4. 24(t, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 5. 86(s, 1H), 6. 53(d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 6. 63-6. 74(m, 4H).

実施例 7 0

(E) - 3 - [1 - (1 - メチルエチル) インドール - 5 - イル] - 2 - プテン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1. 33(t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1. 54(d, $J=6.5\text{Hz}$, 6H), 2. 67(d, $J=1.0\text{Hz}$, 3H), 4. 22(q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 4. 68(hept., $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 6. 20(q, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 6. 54(d, $J=3.0\text{Hz}$,

1H), 7.25(d, J=3.0Hz, 1H), 7.34-7.40(m, 2H), 7.80(d, J=1.5Hz, 1H).

実施例 7 1

(E, E, E) - 7 - [1 - (1 - メチルエチル) - インドール - 5 - イル]
- 3 - メチル - オクタ - 2, 4, 6 - トリエン酸

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :

1.53(d, J=6.5Hz, 6H), 2.34(s, 3H), 2.41(s, 3H), 4.66(hept., J=6.5Hz, 1H),
5.84(s, 1H), 6.40(d, J=15.0Hz, 1H), 6.52(d, J=2.5Hz, 1H), 6.64(d, J=11.0Hz,
1H), 7.12(dd, J=15.0, 11.0Hz, 1H), 7.22(d, J=3.0Hz, 1H), 7.33-7.41(m, 2H),
7.75(bs, 1H).

実施例 7 2

(E) - 3 - [1 - (1 - メチルエチル) - インドール - 5 - イル] - 2 -
フルオロ - 2 - ブテン酸エチル

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :

1.00(t, J=7.2Hz, 3H), 1.53(d, J=6.4Hz, 6H), 2.21(d, J=4.4Hz, 3H), 4.05(q, J=
6.8Hz, 2H), 4.67(hept., J=6.4Hz, 1H), 6.49(d, J=3.2Hz, 1H), 7.03(dd, J=2.0,
8.8Hz, 1H), 7.22(d, J=3.2Hz, 1H), 7.34(d, J=8.8Hz, 1H), 7.44(d, J=2.0Hz, 1H).

実施例 7 3

(E, E, E) - 7 - [1 - (1 - メチルエチル) - インドール - 5 - イル]
- 6 - フルオロ - 3 - メチル - オクタ - 2, 4, 6 - トリエン酸メチル

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :

1.56(d, J=6.8Hz, 6H), 2.13(d, J=0.8Hz, 3H), 2.21(d, J=3.6Hz, 3H), 3.69(s,
3H), 4.69(hept., J=6.8Hz, 1H), 5.84(s, 1H), 6.52(d, J=3.2Hz, 1H), 6.54(d, J=
16.0Hz, 1H), 6.60(dd, J=16.0, 26.4Hz, 1H), 7.09(dd, J=1.6, 8.8Hz, 1H), 7.26
(d, J=3.2Hz, 1H), 7.37(d, J=8.8Hz, 1H), 7.50(d, J=1.6Hz, 1H).

実施例 7 4

(E, E, E) - 7 - { 1 - (1 - メチルエチル) - インドール - 5 - イル }
- 6 - フルオロ - 3 - メチル - オクタ - 2, 4, 6 - トリエン酸

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :

1. 56(d, J=6.8Hz, 6H), 2. 13(bs, 3H), 2. 22(d, J=2.8Hz, 3H), 4. 69(hept., J=
6.8Hz, 1H), 5. 87(s, 1H), 6. 52-6. 69(m, 3H), 7. 09(bd, J=9.2Hz, 1H), 7. 26(bs,
1H), 7. 37(bd, J=11.2Hz, 1H), 7. 50(bs, 1H).

実施例 7 5

(E) - 3 - (3 - メチル - 4 - ジメチルアミノフェニル) - 2 - ブテン
酸エチル

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :

1. 31(t, J=7.1Hz, 3H), 2. 34(s, 3H), 2. 56(t, J=1.2Hz, 3H), 2. 73(s, 6H), 4. 20
(q, J=7.1Hz, 2H), 6. 11(q, J=1.2Hz, 1H), 6. 98(d, J=8.4Hz, 1H), 7. 29-7. 32(m,
2H).

実施例 7 6

(E, E, E) - 7 - (3 - メチル - 4 - ジメチルアミノフェニル) - 3 -
メチル - オクタ - 2, 4, 6 - トリエン酸メチル

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :

2. 23(s, 3H), 2. 34(s, 3H), 2. 38(s, 3H), 2. 72(s, 6H), 3. 72(s, 3H), 5. 80(s, 1H),
6. 36(d, J=15.0Hz, 1H), 6. 55(d, J=11.0Hz, 1H), 6. 98(d, J=8.4Hz, 1H), 7. 03(dd,
J=11.0, 15.0Hz, 1H), 7. 26-7. 34(m, 2H).

実施例 7 7

(E, E, E) - 7 - (3 - メチル - 4 - ジメチルアミノフェニル) - 3
- メチル - オクタ - 2, 4, 6 - トリエン酸

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :

2. 24(s, 3H), 2. 34(s, 3H), 2. 39(s, 3H), 2. 72(s, 6H), 5. 83(s, 1H), 6. 39(d, J=

15.0Hz, 1H), 6.57(d, J=11.0Hz, 1H), 6.99(d, J=8.0Hz, 1H), 7.08(dd, J=11.0, 15.0Hz, 1H), 7.24-7.34(m, 3H).

実施例 7 8

(E) - 3 - (3 - (1 - メチルエチル) - 4 - ジメチルアミノフェニル) - 2 - フルオロ - 2 - ブテン酸エチル

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :

0.98(t, J=7.2Hz, 3H), 1.20(d, J=7.2Hz, 6H), 2.13(d, J=4.8Hz, 3H), 2.67(s, 6H), 3.50(hept., J=7.2Hz, 1H), 4.02(q, J=7.2Hz, 2H), 6.95(dd, J=2.0Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.03(d, J=2.0Hz, 1H), 7.05(d, J=8.0Hz, 1H).

実施例 7 9

(E, E, E) - 7 - {3 - (1 - メチルエチル) - 4 - ジメチルアミノフェニル} - 6 - フルオロ - 3 - メチル - オクタ - 2, 4, 6 - トリエン酸メチル

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :

1.22(d, J=6.8Hz, 6H), 2.15(d, J=4.0Hz, 3H), 2.17(s, 3H), 2.70(s, 6H), 3.52(hept., J=6.8Hz, 1H), 3.70(s, 3H), 5.86(s, 1H), 6.54(s, 1H), 6.58(dd, J=14.9, 33.4Hz, 1H), 7.04(dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H), 7.06(d, J=8.4Hz, 1H), 7.11(d, J=2.4 Hz, 1H).

実施例 8 0

(E, E, E) - 7 - {3 - (1 - メチルエチル) - 4 - ジメチルアミノフェニル} - 6 - フルオロ - 3 - メチル - オクタ - 2, 4, 6 - トリエン酸

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :

1.22(d, J=6.4Hz, 6H), 2.16(d, J=3.6Hz, 3H), 2.18(s, 3H), 2.71(s, 6H), 3.53(hept., J=6.4Hz, 1H), 5.88(s, 1H), 6.58(s, 1H), 6.61(dd, J=15.6, 41.6Hz, 1H), 7.05(dd, J=2.4, 8.8Hz, 1H), 7.09(d, J=8.8Hz, 1H), 7.11(d, J=2.4Hz, 1H).

実施例 7 ~ 8 0 で得られた化合物の構造式を表 2 ~ 表 9 に示す。

表 2

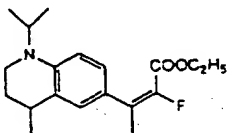
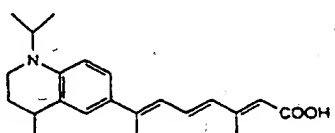
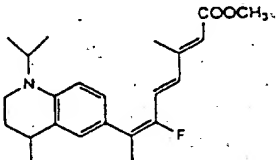
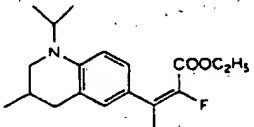
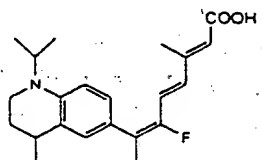
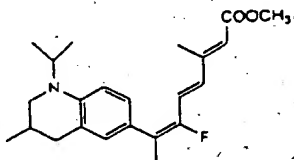
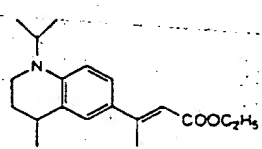
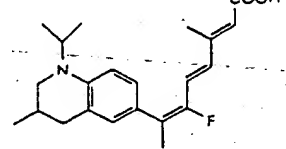
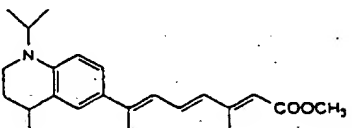
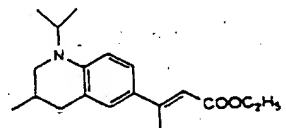
实施例 7		实施例12	
实施例 8		实施例13	
实施例 9		实施例14	
实施例10		实施例15	
实施例11		实施例16	

表 3

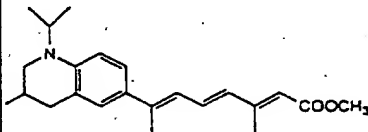
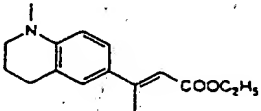
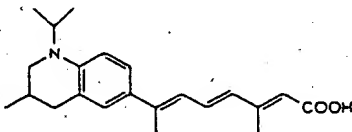
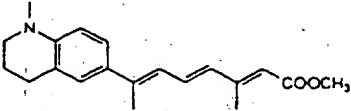
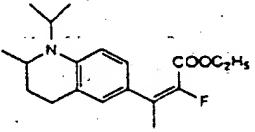
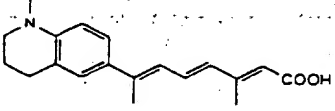
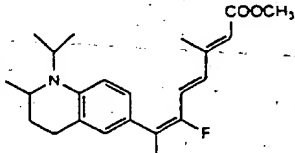
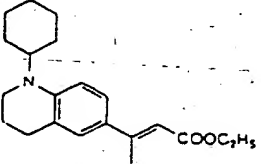
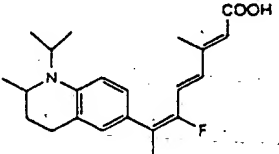
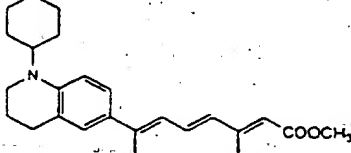
实施例17		实施例22	
实施例18		实施例23	
实施例19		实施例24	
实施例20		实施例25	
实施例21		实施例26	

表 4

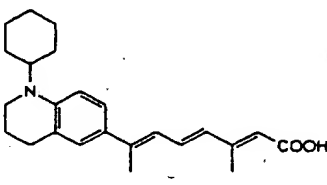
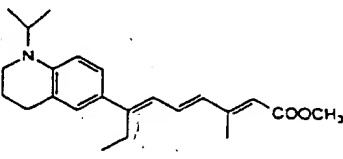
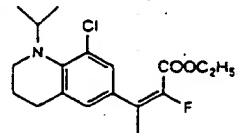
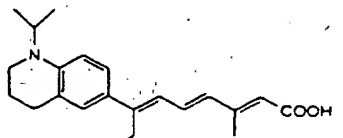
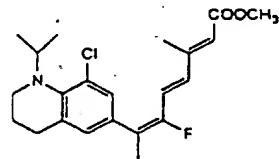
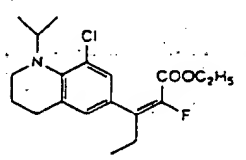
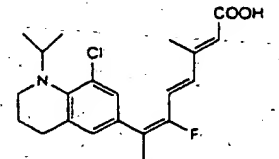
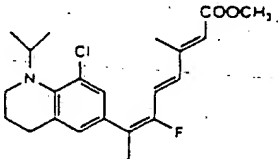
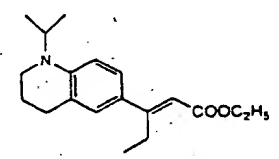
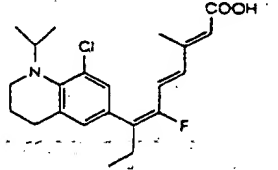
实施例27		实施例32	
实施例28		实施例33	
实施例29		实施例34	
实施例30		实施例35	
实施例31		实施例36	

表 5

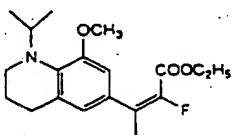
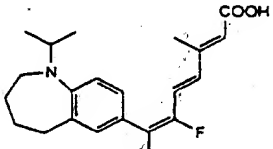
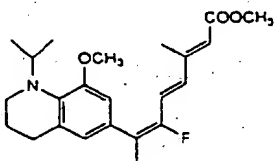
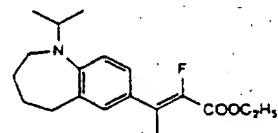
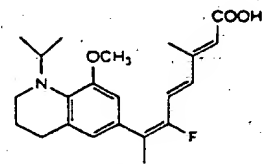
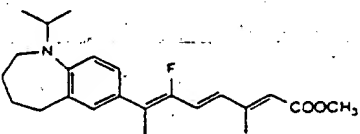
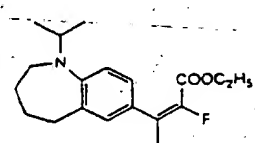
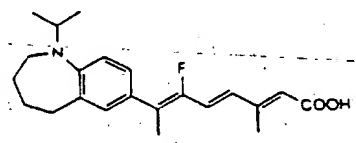
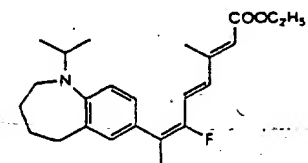
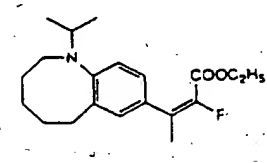
实施例37		实施例42	
实施例38		实施例43	
实施例39		实施例44	
实施例40		实施例45	
实施例41		实施例46	

表 6

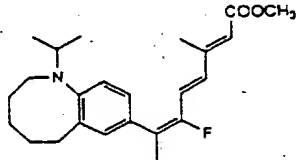
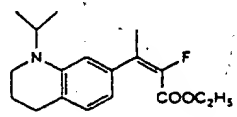
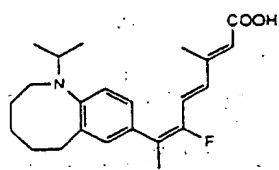
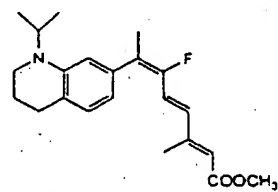
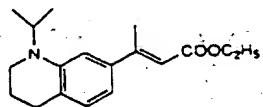
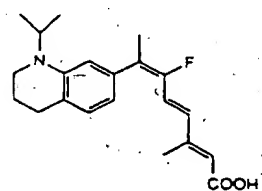
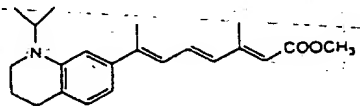
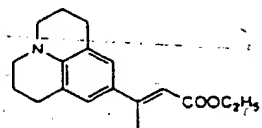
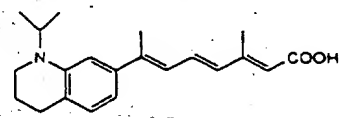
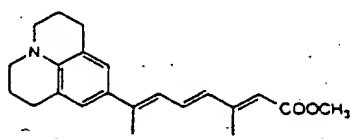
实施例47		实施例52	
实施例48		实施例53	
实施例49		实施例54	
实施例50		实施例55	
实施例51		实施例56	

表 7

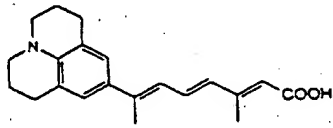
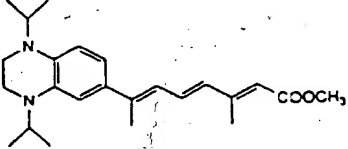
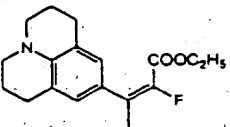
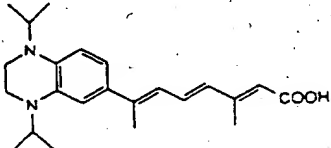
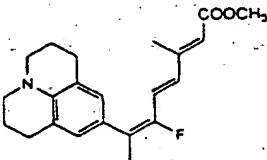
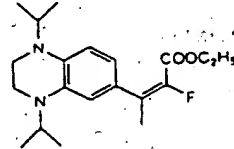
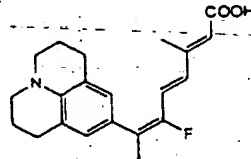
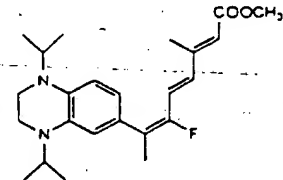
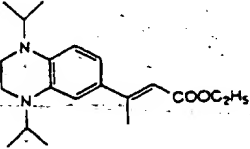
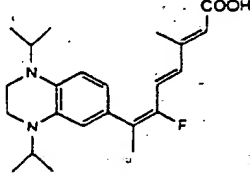
实施例57		实施例62	
实施例58		实施例63	
实施例59		实施例64	
实施例60		实施例65	
实施例61		实施例66	

表 8

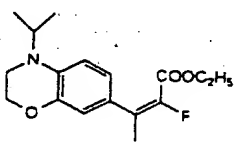
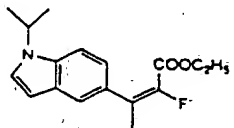
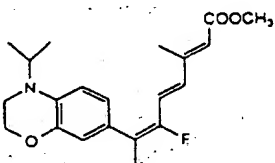
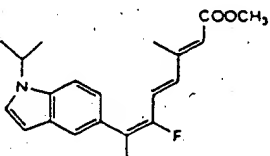
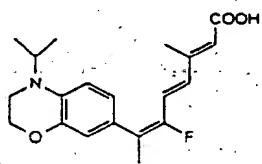
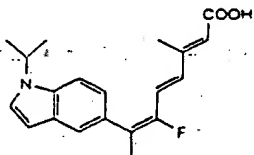
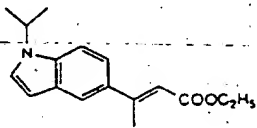
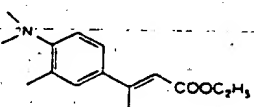
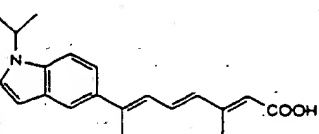
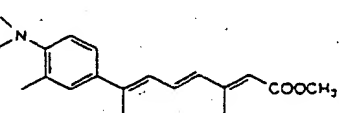
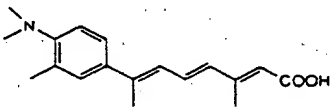
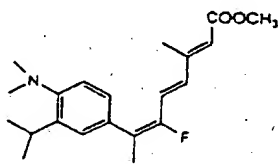
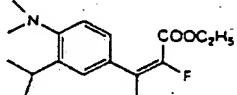
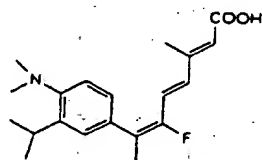
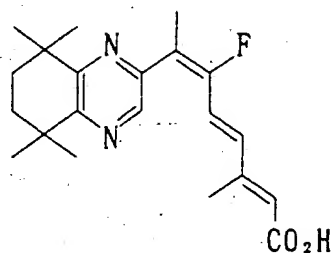
实施例67		实施例72	
实施例68		实施例73	
实施例69		实施例74	
实施例70		实施例75	
实施例71		实施例76	

表 9

实施例77		实施例79	
实施例78		实施例80	

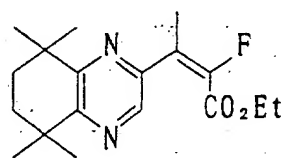
実施例 8 1

(E, E, E)-6-フルオロ-7-[2-(5, 6, 7, 8- テトラヒドロ-5, 5, 8, 8- テトラメチルキノキサリニル)]-3- メチル- オクタ-2, 4, 6- トリエン酸



工程 1

(E)-2-フルオロ-3-[2-(5, 6, 7, 8- テトラヒドロ-5, 5, 8, 8- テトラメチルキノキサリニル)]-2- ブテン酸エチル



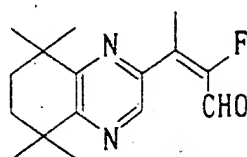
水素化ナトリウム 186mgをN, N-ジメチルフォルムアミド10mlに懸濁し、窒素気流下、0 °Cで2-フルオロ- ジエチルホスホノ酢酸エチル0.94mlのN, N-ジメチルフォルムアミド5 ml溶液を滴下し30分間攪拌した。これに2-アセチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8- テトラメチルキノキサリン 540mgのN, N-ジメチルフォルムアミド10ml溶液を滴下し、1 時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；2 %酢酸エチル/n-ヘキサン）に付し、標記化合物 290mgを無色油状物質として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ;

1.01 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.30 (s, 6H), 1.33 (s, 6H), 1.80 (s, 4H),
2.19 (d, J=4.2Hz, 3H), 4.07 (q, J=7.2Hz, 2H), 8.24 (s, 1H).

工程 2

(E)-2-フルオロ-3-[2-(5,6,7,8- テトラヒドロ-5,5,8,8- テトラメチルキノキサリニル)]-2- ブテナール



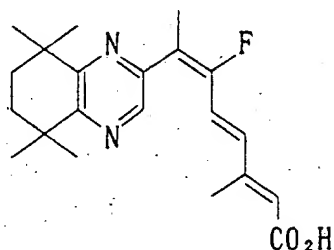
(E)-2-フルオロ-3-[2-(5,6,7,8- テトラヒドロ-5,5,8,8- テトラメチルキノキサリニル)]-2- ブテン酸エチル 290 mg をテトラヒドロフラン 15 ml に溶解し、窒素気流下、-78 °C でジイソブチルアルミニウムハイドライド (1.5M トルエン溶液) 2.9 ml を滴下し、2 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水を加え反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して 270 mg の無色油状物質を得た。次いで窒素気流下、-60 °C にてオキサリルクロリド 0.85 ml のジクロロメタン 40 ml 溶液に、ジメチルスルフォキサイド 1.4 ml のジクロロメタン 4 ml 溶液を滴下し 5 分間攪拌した。これに、先に得られた無色油状物質 270 mg のジクロロメタン 10 ml 溶液を滴下し 15 分間攪拌した後、トリエチルアミン 6.5 ml を滴下し 5 分間攪拌した。室温に昇温して 15 分間攪拌した後、水を加えジクロロメタンで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 5 % 酢酸エチル/n-ヘキサン) に付し、標記化合物 230 mg を黄色固体として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ:

1.32 (s, 6H), 1.35 (s, 6H), 1.83 (s, 4H), 2.36 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 3H),
8.47 (s, 1H), 9.70 (d, $J=19.0\text{Hz}$, 1H).

工程 3

(E, E, E)-6-フルオロ-7-[2-(5, 6, 7, 8- テトラヒドロ-5, 5, 8, 8- テトラメチルキノキサリニル)]-3- メチル- オクタ-2, 4, 6- トリエン酸



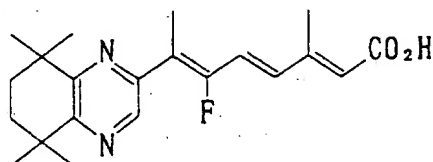
メタノールに金属ナトリウム65mgを加えナトリウムメトキシのメタノール溶液を作り、減圧濃縮後、N, N-ジメチルフォルムアミド10mlに懸濁した。これに窒素気流下、0 °Cで3-メチル-4- ホスホノクロトン酸トリエチル0.89 g、次いで(E) 2-フルオロ-3-[2-(5, 6, 7, 8- テトラヒドロ-5, 5, 8, 8- テトラメチルキノキサリニル)]-2- ブテナール230 mgのN, N-ジメチルフォルムアミド10ml溶液を加え30分間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：5 %酢酸エチル/n- ヘキサン）に付し、220 mgの淡黄色固体を得た。これを実施例 2 の工程 4 と同様の方法により加水分解を行い、標記化合物60mgを淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ :

1.27 (s, 6H), 1.29 (s, 6H), 1.76 (s, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.20 (bs, 3H), 6.00 (s, 1H), 6.76 (d, $J=15.2\text{Hz}$, 1H), 7.26 (dd, $J=15.2, 30.5\text{Hz}$, 1H), 8.58 (s, 1H).

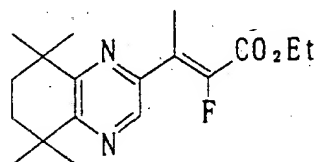
実施例 8 2

(E, E, Z)-6-フルオロ-7-[2-(5, 6, 7, 8- テトラヒドロ-5, 5, 8, 8- テトラメチルキノキサリニル)]-3- メチル- オクタ-2, 4, 6- トリエン酸



工程 1

(Z)-2-フルオロ-3-[2-(5, 6, 7, 8- テトラヒドロ-5, 5, 8, 8- テトラメチルキノキサリニル)]-2- ブテン酸エチル



実施例 8 1 の工程 1 と同様にシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、
標記化合物 165 mg を無色油状物質として得た。

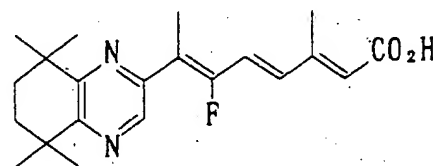
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ:

1.31 (s, 6H), 1.34 (s, 6H), 1.39 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.80 (s, 4H),

2.50 (d, J=3.6Hz, 3H), 4.36 (q, J=7.2Hz, 2H), 8.65 (d, J=3.6Hz, 1H).

工程 2

(E, E, Z)-6-フルオロ-7-[2-(5, 6, 7, 8- テトラヒドロ-5, 5, 8, 8- テトラメチルキノキサリニル)]-3- メチル- オクタ-2, 4, 6- トリエン酸



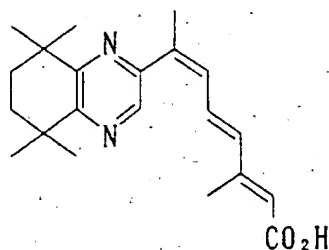
実施例 8 1 の工程 2、3 と同様にして標記化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.32 (s, 6H), 1.34 (s, 6H), 1.80 (s, 4H), 2.25 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 3H),
2.40 (s, 3H), 5.99 (s, 1H), 6.76 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 6.90 (dd, $J=$
15.6, 26.4Hz, 1H), 8.79 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H).

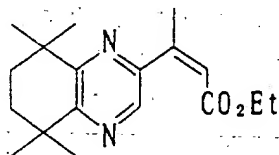
実施例 8 3

(E, E, Z)-7-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8- テトラメチルキノキサリニル)]
-3- メチル- オクタ-2, 4, 6- トリエン酸



工程 1

(Z)-3-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8- テトラメチルキノキサリニル)]-2
- ブテン酸エチル



水素化ナトリウム48mgをN, N-ジメチルフォルムアミド10mlに懸濁し、窒素気
流下、0 °Cでジエチルホスホノ酢酸エチル0.36mlを滴下し30分間攪拌した。こ
れに2-アセチル-5, 6, 7, 8- テトラヒドロ-5, 5, 8, 8- テトラメチルキノキサリン
140 mgのN, N-ジメチルフォルムアミド10ml溶液を滴下した。60°Cに加熱し48時

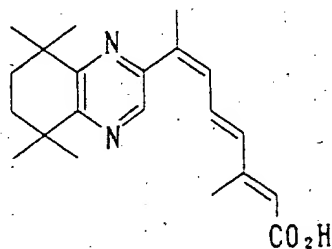
間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：2%酢酸エチル/n-ヘキサン）に付し、標記化合物120 mgを無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.32 (s, 6H), 1.33 (s, 6H), 1.34 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.80 (s, 4H),
2.61 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 3H), 4.24 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 6.75 (q, $J=1.3\text{Hz}$, 1H),
8.58 (s, 1H).

工程 2

(E, E, 2)-7-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルキノキサリニル)]
-3-メチル-オクタ-2, 4, 6-トリエン酸



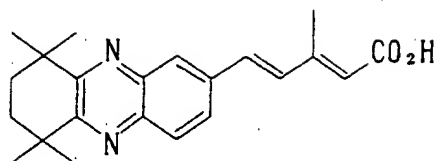
実施例 8 1 の工程 2、3 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.29 (s, 6H), 1.32 (s, 6H), 1.78 (s, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.40 (s,
3H), 5.89 (s, 1H), 6.54 (d, $J=15.0\text{Hz}$, 1H), 7.12 (dd, $J=12.1, 15.0$
Hz, 1H), 7.23 (d, $J=12.1\text{Hz}$, 1H), 8.55 (s, 1H).

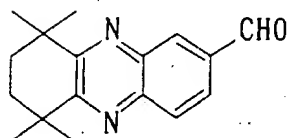
実施例 8 4

(E, E)-5-[3-(7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-7, 7, 10, 10-テトラメチルフェナジニル)]
-3-メチル-2, 4-ペンタジエン酸



工程 1

7,8,9,10- テトラヒドロ-7,7,10,10- テトラメチルフェナジン-3- カルバアルデヒド



7,8,9,10- テトラヒドロ-7,7,10,10- テトラメチル3-フェナジンカルボン酸メチル1.17 gをテトラヒドロフラン50mlに溶解し、窒素気流下、-78 °Cでジイソブチルアルミニウムヒドライド(1.5M トルエン溶液)10.5 mlを滴下し、30分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水を加え反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して無色油状物質を得た。これをジクロロメタン10mlに溶解し二酸化マンガン5.0 gを加え一晩攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮することにより標記化合物0.83 gを淡黄色固体として得た。

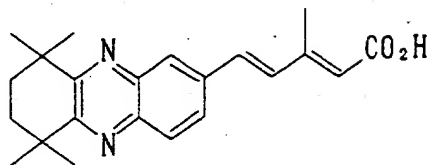
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ:

1.45 (s, 12H), 1.93 (s, 4H), 8.07 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.13 (dd, J=1.8, 8.6Hz, 1H), 8.48 (d, J=1.8Hz, 1H), 10.22 (s, 1H).

工程 2

(E,E)-5-[3-(7,8,9,10- テトラヒドロ-7,7,10,10- テトラメチルフェナジニル)]

-3- メチル-2,4- ペンタジエン酸



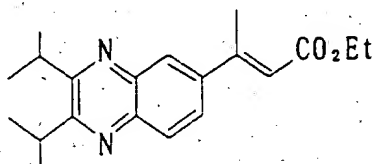
実施例 8 1 の工程 3 と同様に標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ :

1.36 (s, 6H), 1.37 (s, 6H), 1.86 (s, 4H), 2.34 (s, 3H), 6.04 (s, 1H), 7.23 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.02 (dd, $J=1.3, 8.8\text{Hz}$, 1H), 8.12 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H).

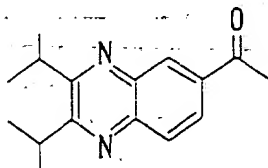
実施例 8 5

(E)-3-[6-(2,3-ジイソプロピルキノキサリニル)]-2- ブテン酸エチル



工程 1

2,3-ジイソプロピルキノキサリン-6-エタノン



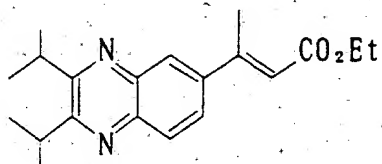
2,3-ジイソプロピル-6- キノキサリナールを用いて、実施例 1 の工程 3、工程 4 と同様に標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.36-1.42 (m, 12H), 2.77 (s, 3H), 3.48-3.60 (m, 2H), 8.04 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.23 (dd, J=2.2, 8.8Hz, 1H), 8.58 (d, J=2.2Hz, 1H).

工程 2

(E)-3-[6-(2,3-ジイソプロピルキノキサリニル)]-2-ブテン酸エチル



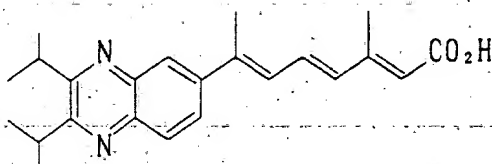
実施例 8.3 の工程 1 と同様に標記化合物を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ:

1.34 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.38 (d, J=6.6Hz, 6H), 1.39 (d, J=6.8Hz, 6H),
2.70 (d, J=1.3Hz, 3H), 3.54 (hept., J=6.8Hz, 2H), 4.24 (q, J=7.1Hz,
2H), 6.33 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.77 (dd, J=2.2, 8.8Hz, 1H), 7.97 (d,
J=8.8Hz, 1H), 8.12 (d, J=2.2Hz, 1H).

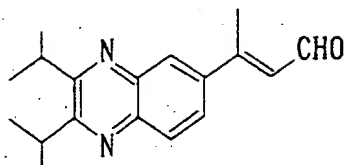
実施例 8.6

(E,E)-7-[6-(2,3-ジイソプロピルキノキサリニル)]-3-メチル-オクタ-2,4,6-トリエン酸



工程 1

(E)-3-[6-(2,3-ジイソプロピルキノキサリニル)]-2-ブテナール



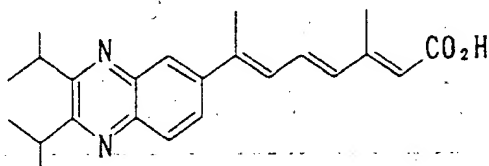
(E)-3-[6-(2,3-ジイソプロピルキノキサリニル)]-2-ブテン酸エチルを用いて実施例 8 4 の工程 1 と同様に標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.39 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H), 1.40 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 2.70 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 3H), 3.50-3.60 (m, 2H), 6.57 (dd, $J=1.3$, 7.6Hz, 1H), 7.82 (dd, $J=2.0$, 8.8Hz, 1H), 8.01 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.20 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 10.25 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H).

工程 2

(E, E, E)-7-[6-(2,3-ジイソプロピルキノキサリニル)]-3-メチル-オクタ-2,4,6-トリエン酸



実施例 8 1 の工程 3 と同様に標記化合物を得た。

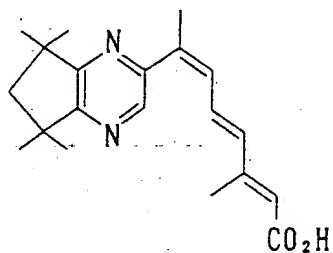
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.39 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H), 1.40 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 2.40 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.48-3.59 (m, 2H), 5.89 (s, 1H), 6.49 (d, $J=14.7\text{Hz}$, 1H), 6.83 (d, $J=10.5\text{Hz}$, 1H), 7.14 (dd, $J=10.5$, 14.7Hz, 1H), 7.85 (dd, $J=2.2$, 8.8Hz, 1H), 7.95 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H).

上記方法と同様にして以下の化合物を得た。

実施例 8 7

(E, E, Z)-7-[2-(5, 5, 7, 7-テトラメチルシクロペンタ[b]ピラジニル)]-3-メチル-オクタ-2, 4, 6-トリエン酸

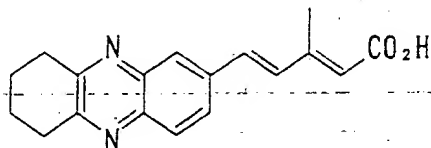


¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ :

1.28 (s, 6H), 1.29 (s, 6H), 1.96 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 5.87 (s, 1H), 6.65 (d, J=14.8Hz, 1H), 7.11 (dd, J=10.8, 14.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J=10.8Hz, 1H), 8.65 (s, 1H).

実施例 8 8

(E, E)-5-[3-(7, 8, 9, 10-テトラヒドロフェナジニル)]-3-メチル-2, 4-ペンタジエン酸

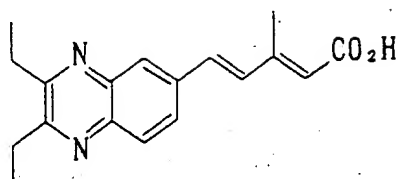


¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ :

1.92-1.98 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 3.02-3.07 (m, 4H), 6.03 (s, 1H), 7.23 (d, J=15.5Hz, 1H), 7.29 (d, J=15.5Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.02 (dd, J=1.9, 8.6Hz, 1H), 8.07 (d, J=1.9Hz, 1H).

実施例 8 9

(E, E)-5-[6-(2, 3-ジエチルキノキサリニル)]-3-メチル-2, 4-ペンタジエン酸

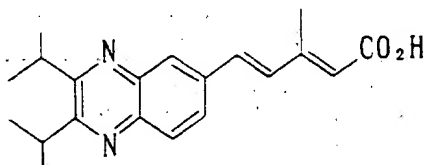


$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ :

1.32 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 1.33 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.00 (q, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 3.01 (q, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 6.04 (s, 1H), 7.23 (d, $J=16.3\text{Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J=16.1\text{Hz}$, 1H), 7.94 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 8.01 (dd, $J=1.6, 8.6\text{Hz}$, 1H), 8.13 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 12.19 (bs, 1H).

実施例 9 0

(E,E)-5-[6-(2,3-ジイソプロピルキノキサリニル)]-3-メチル-2,4-ペンタジエン酸

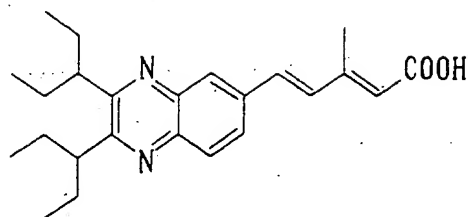


$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ :

1.37 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 12H), 2.46 (s, 3H), 3.48-3.60 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 7.03 (d, $J=16.1\text{Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J=16.1\text{Hz}$, 1H), 7.80 (dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.05 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H).

実施例 9 1

(E,E)-5-[6-[2,3-ジ(3-ペンチル)キノキサリニル]]-3-メチル-2,4-ペンタジエン酸

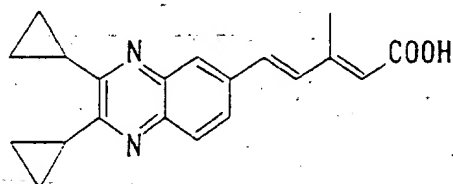


$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ :

0.78 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 12H), 1.64-1.76 (m, 4H), 1.80-1.89 (m, 4H),
2.34 (s, 3H), 3.13-3.22 (m, 2H), 6.05 (s, 1H), 7.25 (d, $J=16.0\text{Hz}$,
1H), 7.33 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 7.94 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.01 (dd, $J=$
1.6, 8.8Hz, 1H), 8.14 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H).

実施例 9 2

(E,E)-5-[6-(2,3-ジシクロプロピルキノキサリニル)]-3-メチル-2,4-ペンタ
ジエン酸

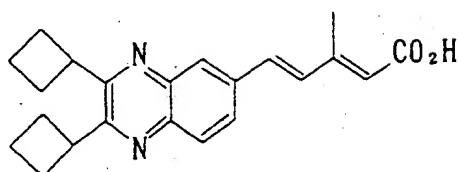


$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ :

1.06-1.18 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.68-2.76 (m, 2H), 6.01 (s, 1H),
7.18 (d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 7.26 (d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J=8.6\text{Hz}$,
1H), 7.89-7.93 (m, 1H), 7.99 (bs, 1H).

実施例 9 3

(E,E)-5-[6-(2,3-ジシクロブチルキノキサリニル)]-3-メチル-2,4-ペンタジ
エン酸

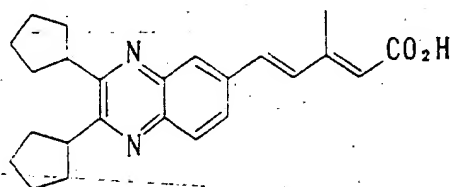


$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ :

1.80-1.90 (m, 2H), 2.00-2.15 (m, 2H), 2.27-2.50 (m, 8H), 3.86-3.96 (m, 2H), 6.05 (s, 1H), 7.24 (d, $J=16.4\text{Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.02 (dd, $J=1.2, 8.8\text{Hz}$, 1H), 8.18 (s, 1H).

実施例 9 4

(E,E)-5-[6-(2,3-ジシクロペンチルキノキサリニル)]-3-メチル-2,4-ペンタジエン酸

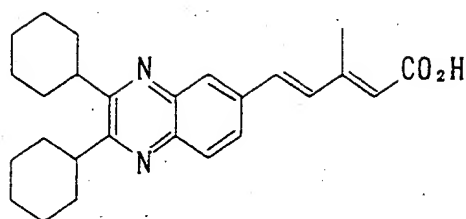


$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ :

1.64-1.74 (m, 4H), 1.75-1.88 (m, 4H), 1.88-1.95 (m, 4H), 1.99-2.09 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 3.64-3.73 (m, 2H), 6.04 (s, 1H), 7.23 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J=16.4\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.99 (dd, $J=1.6, 8.8\text{Hz}$, 1H), 8.10 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H).

実施例 9 5

(E,E)-5-[6-(2,3-ジシクロヘキシルキノキサリニル)]-3-メチル-2,4-ペンタジエン酸

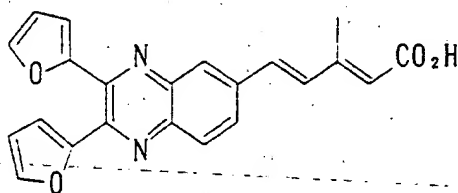


$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ :

1.23-1.36 (m, 2H), 1.38-1.52 (m, 4H), 1.60-1.89 (m, 12H), 2.34 (s, 3H), 3.07-3.18 (m, 2H), 6.04 (s, 1H), 7.21 (d, $J=16.1\text{Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J=16.1\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.99 (dd, $J=1.3, 8.6\text{Hz}$, 1H), 8.11 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H).

実施例 9 6

(E,E)-5-[6-[2,3-ジ(2-フリル)キノキサリニル]]-3-メチル-2,4-ペンタジエン酸

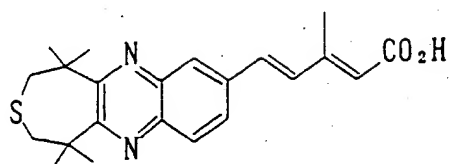


$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ :

2.16 (s, 3H), 5.85 (s, 1H), 6.68-6.78 (m, 4H), 7.32 (d, $J=15.0\text{Hz}$, 1H), 7.91 (bs, 2H), 8.01-8.04 (m, 1H), 8.10 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 8.14 (bs, 1H), 8.53 (d, $J=15.0\text{Hz}$, 1H).

実施例 9 7

(E,E)-5-[9-(2,2,6,6-テトラメチルチエパ[4,5-b]キノキサリニル)]-3-メチル-2,4-ペンタジエン酸

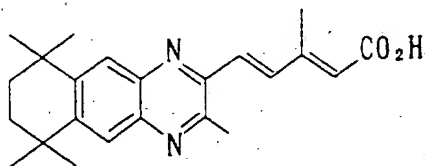


¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ :

1.61 (s, 12H), 2.47 (s, 3H), 2.92 (s, 4H), 6.02 (s, 1H), 7.01 (d, J=16.2Hz, 1H), 7.16 (d, J=16.2Hz, 1H), 7.78-7.83 (m, 1H), 7.91 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.98 (bs, 1H).

実施例 9 8

(E,E)-5-[2-(3,6,6,9,9-ペンタメチルシクロヘキサ[g]キノキサリニル)]-3-メチル-2,4-ペンタジエン酸

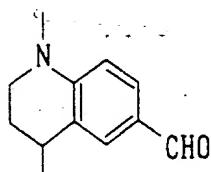


¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ :

1.35 (s, 12H), 1.72 (s, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 6.13 (s, 1H), 7.34 (d, J=15.0Hz, 1H), 7.60 (d, J=15.0Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.94 (s, 1H).

製造例 1

1,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-カルバルデヒド



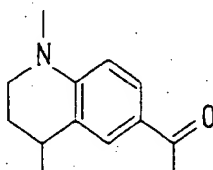
1, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンから、実施例 1 の工程 2 と同様にして合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.30(d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.66-1.74(m, 1H), 1.95-2.03(m, 1H), 2.86-2.94(m, 1H),
3.02(s, 3H), 3.33-3.46(m, 2H), 6.57(d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.55-7.58(m, 2H), 9.68
(s, 1H).

製造例 2

1 - (1, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル) エタノン



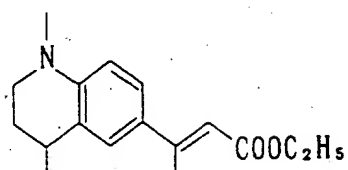
製造例 1 で得られた 1, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-カルバアルデヒドから実施例 1 の工程 3、4 と同様にして合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.29(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.66-1.74(m, 1H), 1.95-2.03(m, 1H), 2.49(s, 3H), 2.86
-2.96(m, 1H), 2.99(s, 3H), 3.28-3.43(m, 2H), 6.51(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.60-
7.72(m, 2H).

実施例 9 9

(E)-3 - (1, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル) - 2-ブテン酸エチル



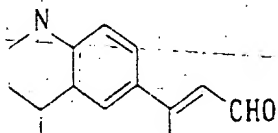
製造例 2 で得られた 1 - (1, 4 - ジメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル) エタノンから、実施例 1 の工程 5 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1. 29(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1. 32(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1. 66-1. 74(m, 1H), 1. 98-2. 06(m, 1H), 2. 56(d, $J=1.2\text{Hz}$, 3H), 2. 86-2. 96(m, 1H), 2. 94(s, 3H), 3. 20-3. 36(m, 2H), 4. 19(q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 6. 10(q, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 6. 54(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7. 26(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7. 30(dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$, 1H).

製造例 3

(E) - 3 - (1, 4 - ジメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル) - 2 - ブテナール



実施例 99 で得られた (E) - 3 - (1, 4 - ジメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル) - 2 - ブテン酸エチルから、実施例 2 の工程 1、2 と同様に合成した。

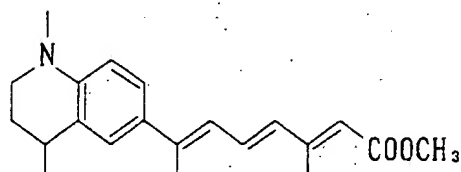
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1. 29(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1. 68-1. 76(m, 1H), 1. 98-2. 04(m, 1H), 2. 52(d, $J=1.2\text{Hz}$, 3H), 2. 86-2. 94(m, 1H), 2. 97(s, 3H), 3. 24-3. 40(m, 2H), 6. 43(dd, $J=1.2, 8.0\text{Hz}$,

1H), 6.56(d, J=8.8Hz, 1H), 7.26-7.35(m, 1H), 7.38-7.41(m, 1H), 10.11(d, J=8.0Hz, 1H).

実施例 100

(E, E, E) - 7 - (1, 4 - ジメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル) - 3 - メチル - オクタ - 2, 4, 6 - トリエン酸メチル



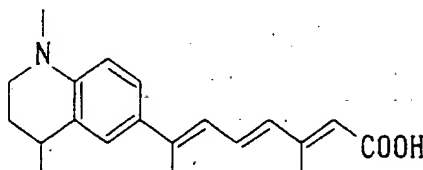
製造例 3 で得られた (E) - 3 - (1, 4 - ジメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル) - 2 - ブテナールから、実施例 2 の工程 3 と同様に合成した。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ:

1.30(d, J=7.2Hz, 3H), 1.66-1.75(m, 1H), 1.98-2.06(m, 1H), 2.22(d, J=1.2Hz, 3H), 2.39(d, J=1.2Hz, 3H), 2.86-2.96(m, 1H), 2.93(s, 3H), 3.18-3.34(m, 2H), 3.71(s, 3H), 5.77(bs, 1H), 6.34(d, J=14.8Hz, 1H), 6.51-6.57(m, 2H), 7.06(dd, J=11.2, 15.2Hz, 1H), 7.23=7.27(m, 2H).

実施例 101

(E, E, E) - 7 - (1, 4 - ジメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル) - 3 - メチル - オクタ - 2, 4, 6 - トリエン酸



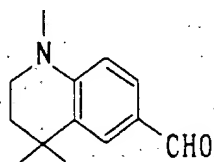
実施例 100 で得られた (E, E, E) - 7 - (1, 4 - ジメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル) - 3 - メチル - オクタ - 2, 4, 6 - トリエン酸メチルから、実施例 2 の工程 4 と同様にして合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.30(d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.65-1.77(m, 1H), 1.96-2.10(m, 1H), 2.22(s, 3H), 2.38
(bs, 3H), 2.88-3.00(m, 1H), 2.93(s, 3H), 3.15-3.35(m, 2H), 5.80(bs, 1H),
6.36(d, $J=14.8\text{Hz}$, 1H), 6.45-6.62(m, 2H), 7.08(dd, $J=10.8, 26.0\text{Hz}$, 1H), 7.20
-7.32(m, 2H).

製造例 4

1, 4, 4 - トリメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - カ
ルバアルデヒド



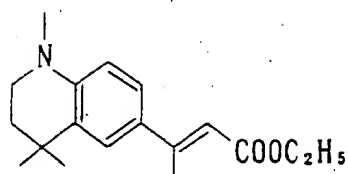
1, 4, 4 - トリメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリンから、実
施例 1 の工程 2 と同様にして合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.30(s, 6H), 1.74(t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 3.03(s, 3H), 3.40(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 6.57(d,
 $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.56(dd, $J=2.0, 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.70(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 9.68(s, 1H).

実施例 102

(E) - 3 - (1, 4, 4 - トリメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノ
リン - 6 - イル) - 2 - プテン酸エチル



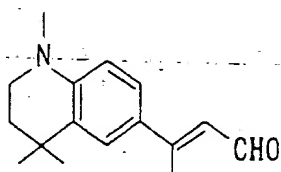
製造例 4 で得られた 1, 4, 4-トリメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-カルバアルデヒドから、実施例 1 の工程 3、4、5 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1. 30(s, 6H), 1. 32(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1. 76(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 2. 57(d, $J=1.2\text{Hz}$, 3H), 2. 94(s, 3H), 3. 29(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 4. 20(q, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 6. 09(q, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 6. 54(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7. 29(dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7. 39(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H).

製造例 5

(E)-3-(1, 4, 4-トリメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル)-2-ブテナール



実施例 102 で得られた (E)-3-(1, 4, 4-トリメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル)-2-ブテン酸エチルから、実施例 2 の工程 1、2 と同様にして合成した。

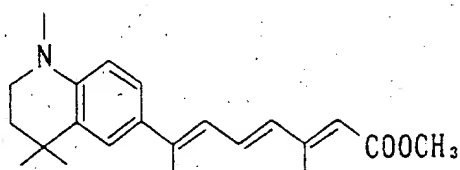
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1. 30(s, 6H), 1. 76(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 2. 53(d, $J=0.8\text{Hz}$, 3H), 2. 98(s, 3H), 3. 33(t,

J=6.0Hz, 2H), 6.43(bd, J=9.2Hz, 1H), 7.36-7.40(m, 1H), 7.49(d, J=2.4Hz, 1H), 10.12(d, J=9.2Hz, 1H).

実施例 103

(E, E, E)-7-(1, 4, 4-トリメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル)-3-メチル-オクタ-2, 4, 6-トリエン酸メチル



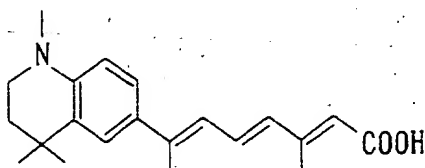
製造例 5 で得られた (E)-3-(1, 4, 4-トリメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル)-2-ブテナールから、実施例 2 の工程 3 と同様にして合成した。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ:

1.31(s, 6H), 1.77(t, J=6.0Hz, 2H), 2.22(d, J=1.2Hz, 3H), 2.39(d, J=1.2Hz, 3H), 2.93(s, 3H), 3.27(t, J=6.0Hz, 2H), 3.71(s, 3H), 5.78(s, 1H), 6.34(d, J=15.2Hz, 1H), 6.51-6.56(m, 2H), 7.06(dd, J=10.8, 14.4Hz, 1H), 7.25(dd, J=2.4, 6.0Hz, 1H), 7.37(d, J=2.4Hz, 1H).

実施例 104

(E, E, E)-7-(1, 4, 4-トリメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル)-3-メチル-オクタ-2, 4, 6-トリエン酸



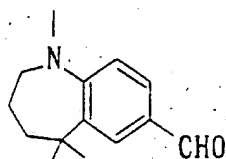
実施例 103 で得られた (E, E, E) - 7 - (1, 4, 4 - トリメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル) - 3 - メチル - オクタ - 2, 4, 6 - トリエン酸メチルから、実施例 2 の工程 4 と同様にして合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.32(s, 6H), 1.77(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 2.23(bs, 3H), 2.39(bs, 3H), 2.94(s, 3H),
3.27(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 5.80(s, 1H), 6.37(d, $J=15.2\text{Hz}$, 1H), 6.51-6.57(m, 2H),
7.11(dd, $J=11.2, 14.8\text{Hz}$, 1H), 7.24-7.27(m, 1H), 7.38(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H).

製造例 6

1, 5, 5 - トリメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンズアゼピン - 7 - カルバアルデヒド



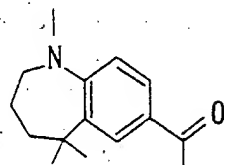
1, 5, 5 - トリメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンズアゼピンから、実施例 1 の工程 2 と同様にして合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.39(s, 6H), 1.66(t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 1.78-1.86(m, 2H), 2.97(s, 3H), 3.05(t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 6.95(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.61(dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.83(d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H).

製造例 7

1 - (1, 5, 5 - トリメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンズアゼピン - 7 - イル) エタノン



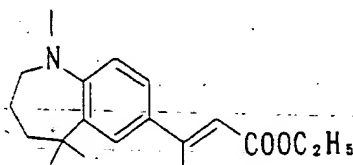
製造例 6 で得られた 1, 5, 5-トリメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンズアゼピン-7-カルバルデヒドから、実施例 1 の工程 3、4 と同様にして合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1. 39(s, 3H), 1. 64(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 1. 77-1. 84(m, 2H), 2. 54(s, 3H), 2. 94(s, 3H), 2. 99(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 6. 90(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7. 72(dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7. 97(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H).

実施例 1 0 5

(E)-3-(1, 5, 5-トリメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンズアゼピン-7-イル)-2-ブテン酸エチル



製造例 7 で得られた 1-(1, 5, 5-トリメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンズアゼピン-7-イル)エタノンから、実施例 1 の工程 5 と同様にして合成した。

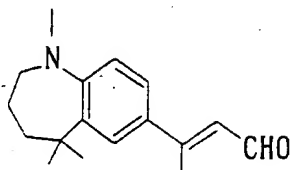
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1. 32(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1. 39(s, 6H), 1. 60-1. 66(m, 2H), 1. 75-1. 85(m, 2H), 2. 58(d, $J=1.2\text{Hz}$, 3H), 2. 85-2. 94(m, 5H), 4. 21(q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 6. 10(q, $J=1.2\text{Hz}$,

1H). 6.91(d, J=8.8Hz, 1H), 7.30(dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H), 7.47(d, J=2.4Hz, 1H).

製造例 8

(E)-3-(1, 5, 5-トリメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンズアゼピン-7-イル)-2-ブテナール



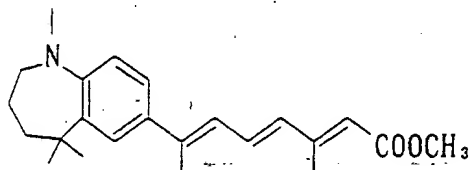
実施例 105 で得られた (E)-3-(1, 5, 5-トリメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンズアゼピン-7-イル)-2-ブテン酸エチルから、実施例 2 の工程 1、2 と同様にして合成した。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ:

1.38(s, 6H), 1.62-1.66(m, 2H), 1.77-1.84(m, 2H), 2.55(d, J=0.8Hz, 3H), 2.90-2.97(m, 5H), 6.43(dq, J=1.2, 8.0Hz, 1H), 6.93(d, J=8.4Hz, 1H), 7.36-7.40(m, 1H), 7.56(d, J=2.4Hz, 1H), 10.15(d, J=8.0Hz, 1H).

実施例 106

(E, E, E)-7-(1, 5, 5-トリメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンズアゼピン-7-イル)-3-メチル-オクタ-2, 4, 6-トリエン酸メチル



製造例 8 で得られた (E)-3-(1, 5, 5-トリメチル-2, 3, 4,

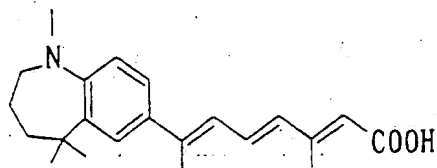
5-テトラヒドロ-1H-ベンズアゼピン-7-イル)-2-ブテナールから、実施例2の工程3と同様にして合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.40(s, 6H), 1.60-1.65(m, 2H), 1.26-1.84(m, 2H), 2.24(d, $J=1.2\text{Hz}$, 3H), 2.39(d, $J=0.8\text{Hz}$, 3H), 2.87-2.90(m, 5H), 3.72(s, 3H), 5.80(s, 1H), 6.36(d, $J=14.8\text{Hz}$, 1H), 6.54(bd, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 6.92(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.05(dd, $J=15.2, 11.2\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.29(m, 1H), 7.46(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H).

実施例107

(E, E, E)-7-(1, 5, 5-トリメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンズアゼピン-7-イル)-3-メチル-オクタ-2, 4, 6-トリエン酸



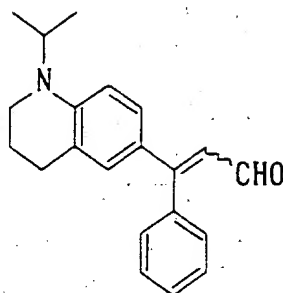
実施例106で得られた(E, E, E)-7-(1, 5, 5-トリメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンズアゼピン-7-イル)-3-メチル-オクタ-2, 4, 6-トリエン酸メチルから、実施例2の工程4と同様にして合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.41(s, 6H), 1.60-1.67(m, 2H), 1.75-1.85(m, 2H), 2.26(bs, 3H), 2.40(bs, 3H), 2.85-2.95(m, 5H), 5.82(s, 1H), 6.39(d, $J=15.2\text{Hz}$, 1H), 6.56(bd, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 6.92(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.10(dd, $J=11.2, 15.2\text{Hz}$, 1H), 7.29(dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.47(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H).

製造例9

(E/Z) - 3 - [1 - (1 - メチルエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル] シンナムアルデヒド



実施例 1 の工程 3 において、メチルグリニャール試薬（メチルマグネシウムブロマイド）の代りに、フェニルグリニャール試薬（フェニルマグネシウムブロマイド）を用い、実施例 1 及び実施例 2 の工程 1、2 と同様にして合成すると、標記化合物が異性体混合物（異性体①、②）として得られた。

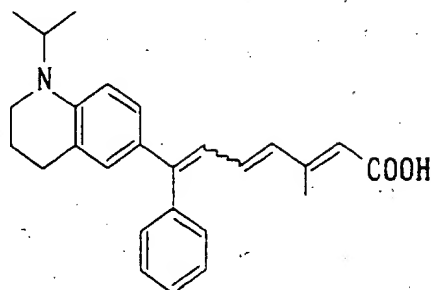
¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ:

- 1. 20(d, J=6.8Hz, 6H, ①), 1. 23(d, J=6.8Hz, 6H, ②), 1. 84-1. 94(m, 2H, ①+②),
- 2. 68(t, J=6.4Hz, 2H, ①), 2. 69-2. 78(m, 2H, ②), 3. 23(t, J=6.0Hz, 2H, ①),
- 3. 24-3. 27(m, 2H, ②), 4. 11-4. 21(m, 1H, ①+②), 6. 55(d, J=8.4Hz, 1H, ①),
- 6. 60(d, J=9.6Hz, 1H, ②), 7. 01-7. 07(m, 2H, ①+②), 7. 30-7. 32(m, 2H, ①+②),
- 7. 41-7. 44(m, 4H, ①+②), 9. 31(d, J=8.4Hz, 1H, ①), 9. 62(d, J=8.0Hz, 1H, ②).

(¹H-NMRにおける異性体①、②に対応すると考えられるピークにより同定した。)

実施例 108

(E, E, E/Z) - 7 - [1 - (1 - メチルエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル] - 7 - フェニル - 3 - メチル - ヘプター 2, 4, 6 - トリエン酸



製造例 9 で得られた (E/Z) - 3 - [1 - (1 - メチルエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル) シンナムアルデヒドから、実施例 2 の工程 3、4 と同様にして合成すると、標記化合物が異性体混合物 (異性体 ①、②) として得られた。

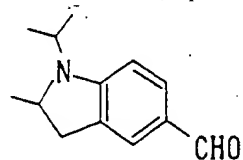
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1. 18(d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H, ①), 1. 23(d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 1. 84-1. 98(m, 2H, ①+②),
2. 13(bs, 3H, ①), 2. 26(bs, 3H, ②), 2. 62-2. 78(m, 2H, ①+②), 3. 16-3. 25(m, 2H,
①+②), 4. 06-4. 20(m, 1H, ①+②), 5. 75(s, 1H, ①), 5. 80(s, 1H, ②), 6. 36-6. 39
(m, 1H, ①+②), 6. 57-6. 59(m, 1H, ①+②), 6. 62-6. 80(m, 5H, ①+②), 6. 92-7. 00
(m, 4H, ①+②).

($^1\text{H-NMR}$ における異性体①、②に対応すると考えられるピークにより、同定した。)

製造例 10

1 - (1 - メチルエチル) - 2 - メチル - インドリン - 5 - カルバアルデヒド



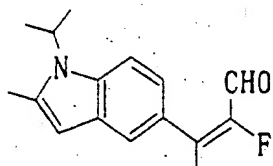
1 - (1 - メチルエチル) - 2 - メチルーインドリンから、実施例 1 の工程 2 と同様にして合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1. 28(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1. 29(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1. 35(d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 2. 59(dd, $J=5.2, 16.0\text{Hz}$, 1H), 3. 25(dd, $J=10.0, 16.4\text{Hz}$, 1H), 3. 77(hept., $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 4. 05-4. 10(m, 1H), 6. 37(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7. 50-7. 52(m, 2H), 9. 61(s, 1H).

製造例 1 1

(E) - 3 - [1 - (1 - メチルエチル) - 2 - メチルーインドール - 5 - イル] - 2 - フルオロ - 2 - ブテナール



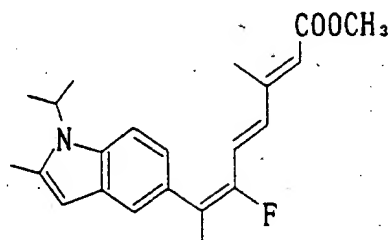
1 - (1 - メチルエチル) - 2 - メチルーインドールから、実施例 1 の工程 1 ~ 4、実施例 5 の工程 1 ~ 3 と同様にして合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1. 63(d, $J=7.2\text{Hz}$, 6H), 2. 34(d, $J=4.0\text{Hz}$, 3H), 2. 46(d, $J=0.8\text{Hz}$, 3H), 4. 68(hept., $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 6. 24(q, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 7. 04(dd, $J=1.6, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7. 45-7. 49(m, 2H), 9. 32(d, $J=19.6\text{Hz}$, 1H).

実施例 1 0 9

(E, E, E) - 7 - [1 - (1 - メチルエチル) - 2 - メチルーインドール - 5 - イル] - 6 - フルオロ - 3 - メチルーオクタ - 2, 4, 6 - トリエン酸
メチル



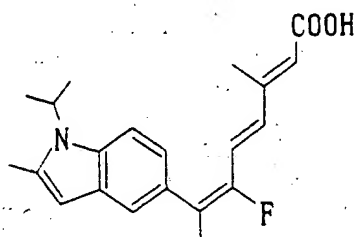
製造例 11 で得られた (E) - 3 - [1 - (1 - メチルエチル) - 2 - メチル - インドール - 5 - イル] - 2 - フルオロ - 2 - ブテナールから、実施例 2 の工程 3 と同様にして合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1. 63(d, $J=7.2\text{Hz}$, 6H), 2. 13(s, 3H), 2. 20(d, $J=4.0\text{Hz}$, 3H), 2. 46(s, 3H), 3. 69(s, 3H), 4. 67(hept., $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 5. 84(s, 1H), 6. 21(s, 1H), 6. 52(d, $J=15.2\text{Hz}$, 1H), 6. 63(dd, $J=16.0, 25.6\text{Hz}$, 1H), 6. 98(dd, $J=1.6, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7. 38(d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7. 44(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H).

実施例 110

(E, E, E) - 7 - [1 - (1 - メチルエチル) - 2 - メチル - インドール - 5 - イル] - 6 - フルオロ - 3 - メチル - オクタ - 2, 4, 6 - トリエン酸



実施例 109 で得られた (E, E, E) - 7 - [1 - (1 - メチルエチル) - 2 - メチル - インドール - 5 - イル] - 6 - フルオロ - 3 - メチル - オクタ - 2, 4, 6 - トリエン酸メチルから、実施例 2 の工程 4 と同様にして合成し

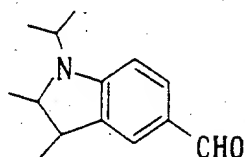
た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1. 63(d, $J=7.2\text{Hz}$, 6H), 2. 14(s, 3H), 2. 21(d, $J=3.2\text{Hz}$, 3H), 2. 46(s, 3H), 4. 66
(hept., $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 5. 86(bs, 1H), 6. 21(bs, 1H), 6. 55(d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H),
6. 66(dd, $J=15.6, 25.6\text{Hz}$, 1H), 6. 97-7. 00(m, 1H), 7. 38-7. 46(m, 2H).

製造例 1 2

1 - (1 - メチルエチル) - 2, 3 - ジメチルーインドリン - 5 - カルバアルデヒド



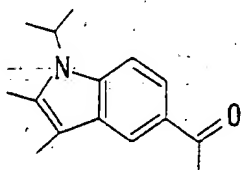
1 - (1 - メチルエチル) - 2, 3 - ジメチルーインドリンから、実施例 1 の工程 2 と同様にして合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1. 10(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1. 26(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1. 29(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1. 38(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 3. 37(hept., $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 3. 75-3. 82(m, 1H), 4. 00-4. 07(m, 1H),
6. 37(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7. 48-7. 52(m, 2H), 9. 62(s, 1H).

製造例 1 3

1 - [1 - (1 - メチルエチル) - 2, 3 - ジメチルーインドール - 5 - イル] エタノン



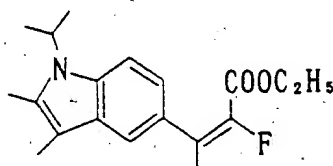
製造例 12 で得られた 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 3 - ジメチルーイン
ドリン - 5 - カルバアルデヒドから、実施例 1 の工程 3、4 と同様にして合成
した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1. 61(d, $J=7.2\text{Hz}$, 6H), 2. 28(s, 3H), 2. 38(s, 3H), 2. 67(s, 3H), 4. 67(hept., $J=$
6. 8Hz, 1H), 7. 43(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7. 77(dd, $J=2.0, 8.8\text{Hz}$, 1H), 8. 16(d, $J=2.0$
Hz, 1H).

実施例 111

(E) - 3 - [1 - (1 - メチルエチル) - 2, 3 - ジメチルーインドール
5 - イル] - 2 - フルオロ - 2 - ブテン酸エチル



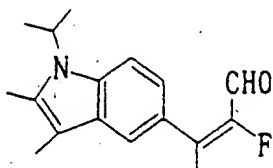
製造例 13 で得られた 1 - [1 - (1 - メチルエチル) - 2, 3 - ジメチルー
インドール - 5 - イル] エタノンから、実施例 5 の工程 1 と同様にして合成
した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1. 00(t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1. 59(d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 2. 21(s, 6H), 2. 35(s, 3H), 4. 05
(q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 4. 64(hept., $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 6. 92(dd, $J=1.6, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7. 25
- 7. 29(m, 1H), 7. 37(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H).

製造例 14

(E) - 3 - [1 - (1 - メチルエチル) - 2, 3 - ジメチルーインドール -
5 - イル] - 2 - フルオロ - 2 - ブテナール



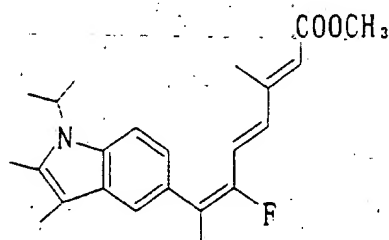
実施例 1 1 1 で得られた (E) - 3 - [1 - (1 - メチルエチル) - 2, 3 - ジメチルーインドール - 5 - イル] - 2 - フルオロ - 2 - ブテン酸エチルから、実施例 2 の工程 1、2 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1. 61 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 2. 23 (s, 3H), 2. 36 (s, 3H), 2. 37 (s, 3H), 4. 67 (hept., $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7. 04 (dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7. 41-7. 46 (m, 2H), 9. 32 (d, $J=19.6\text{Hz}$, 1H).

実施例 1 1 2

(E, E, E) - 7 - [1 - (1 - メチルエチル) - 2, 3 - ジメチルーインドール - 5 - イル] - 6 - フルオロ - 3 - メチルーオクタ - 2, 4, 6 - トリエン酸メチル



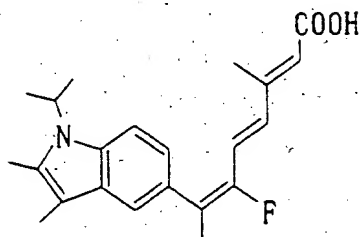
製造例 1 4 で得られた (E) - 3 - [1 - (1 - メチルエチル) - 2, 3 - ジメチルーインドール - 5 - イル] - 2 - フルオロ - 2 - ブテナールから、実施例 2 の工程 3 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1. 62(d, J=7.2Hz, 6H), 2. 13(s, 3H), 2. 22(s, 6H), 2. 38(s, 3H), 3. 69(s, 3H), 4. 66
(hept., J=7.2Hz, 1H), 5. 84(s, 1H), 6. 53(d, J=15.6Hz, 1H), 6. 66(dd, J=15.6,
26.4Hz, 1H), 6. 98(dd, J=1.6, 8.4Hz, 1H), 7. 35(d, J=2.0Hz, 1H), 7. 41(d, J=8.4
Hz, 1H).

実施例 1 1 3

(E, E, E)-7-[1-(1-メチルエチル)-2, 3-ジメチルーイン
ドール-5-イル]-6-フルオロ-3-メチルーオクター-2, 4, 6-トリ
エン酸



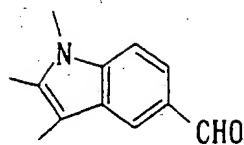
実施例 1 1 2 で得られた (E, E, E)-7-[1-(1-メチルエチル)
-2, 3-ジメチルーインドール-5-イル]-6-フルオロ-3-メチルー
オクター-2, 4, 6-トリエン酸メチルから、実施例 2 の工程 4 と同様に合成
した。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ:

1. 62(d, J=7.2Hz, 6H), 2. 14(s, 3H), 2. 22(s, 6H), 2. 38(s, 3H), 4. 66(hept., J=
7.2Hz, 1H), 5. 86(s, 1H), 6. 56(d, J=15.6Hz, 1H), 6. 70(dd, J=15.6, 26.0Hz, 1H),
6. 99(dd, J=1.6, 8.4Hz, 1H), 7. 35(d, J=1.6Hz, 1H), 7. 42(d, J=8.4Hz, 1H).

製造例 1 5

1, 2, 3-トリメチルーインドール-5-カルバアルデヒド



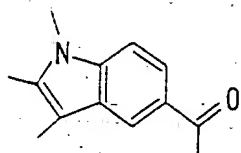
1, 2, 3-トリメチルインドリン(21.5g)を実施例1の工程2と同様にホルミル化し、1, 2, 3-トリメチル, インドリン-5-カルバアルデヒドを20.1g得た。得られたアルデヒド体(7.5g)を1, 4-ジオキサン200mlに溶解し、DDQ 18gを加え、2.5時間加熱還流した。得られた反応混合物に、トルエン100mlを加え、不溶物を濾取し、有機層を減圧下、濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製すると、標記化合物 900mgが得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

2.29(s, 3H), 2.37(s, 3H), 3.69(s, 3H), 7.30(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.71(dd, $J=0.8$, 8.4Hz, 1H), 8.03(d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 10.02(s, 1H).

製造例 1.6

1-(1, 2, 3-トリメチル-インドール-5-イル) エタノン



製造例15で得られた1, 2, 3-トリメチル-インドール-5-カルバアルデヒドから、実施例1の工程3、4と同様にして合成した。

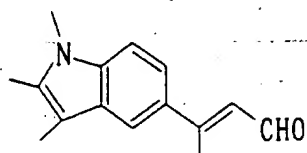
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

2.29(s, 3H), 2.36(s, 3H), 2.67(s, 3H), 3.67(s, 3H), 7.23(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.82

(dd, J=1.6, 8.8Hz, 1H), 8.16(d, J=1.6Hz, 1H).

製造例 17

(E)-3-(1,2,3-トリメチル-インドール-5-イル)-2-ブテナール



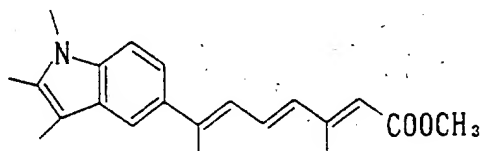
製造例 16 で得られた 1-(1,2,3-トリメチル-インドール-5-イル)エタノンから、実施例 1 の工程 5、実施例 2 の工程 1、2 と同様にして合成した。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ:

2.27(s, 3H), 2.36(s, 3H), 2.67(d, J=1.2Hz, 3H), 3.66(s, 3H), 6.54(dq, J=1.2, 8.0Hz, 1H), 7.23(d, J=8.4Hz, 1H), 7.41(dd, J=2.0, 8.8Hz, 1H), 7.74(d, J=1.6 Hz, 1H), 10.18(d, J=8.4Hz, 1H).

実施例 114

(E, E, E)-7-(1,2,3-トリメチル-インドール-5-イル)-3-メチル-オクタ-2,4,6-トリエン酸メチル



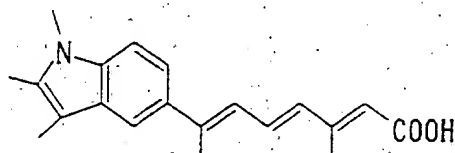
製造例 17 で得られた (E)-3-(1,2,3-トリメチル-インドール-5-イル)-2-ブテナールから、実施例 2 の工程 3 と同様にして合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

2.27(s, 3H), 2.34(s, 3H), 2.36(d, $J=1.2\text{Hz}$, 3H), 2.41(d, $J=0.8\text{Hz}$, 3H), 3.65(s, 3H), 3.72(s, 3H), 5.80(s, 1H), 6.39(d, $J=14.8\text{Hz}$, 1H), 6.65(dd, $J=2.0, 11.2\text{Hz}$, 1H), 7.11(dd, $J=11.2, 14.8\text{Hz}$, 1H), 7.19(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.33(dd, $J=2.0, 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.59(d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H).

実施例 1-15

(E, E, E)-7-(1, 2, 3-トリメチル-インドール-5-イル)-3-メチル-オクタ-2, 4, 6-トリエン酸



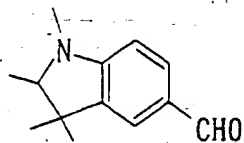
実施例 114 で得られた (E, E, E)-7-(1, 2, 3-トリメチル-インドール-5-イル)-3-メチル-オクタ-2, 4, 6-トリエン酸メチルから、実施例 2 の工程 4 と同様にして合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

2.27(s, 3H), 2.35(s, 3H), 2.37(s, 3H), 2.42(s, 3H), 3.65(s, 3H), 5.83(bs, 1H), 6.41(d, $J=14.8\text{Hz}$, 1H), 6.67(bd, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 7.10-7.20(m, 2H), 7.34(dd, $J=1.6, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.60(d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H).

製造例 17

1, 2, 3, 3-テトラメチル-インドリン-5-カルバアルデヒド



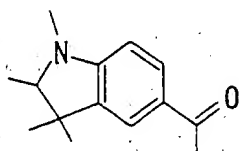
1, 2, 3, 3-テトラメチルーインドリンから、実施例1の工程2と同様にして合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.06(s, 3H), 1.18(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.29(s, 3H), 2.81(s, 3H), 3.22(q, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 6.42(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.53-7.58(m, 2H), 9.68(s, 1H).

製造例1-8

1-(1, 2, 3, 4-テトラメチルーインドリン-5-イル) エタノン



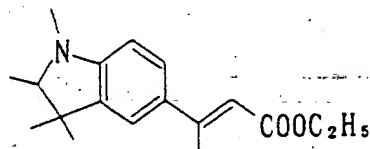
製造例17で得られた1, 2, 3, 3-テトラメチルーインドリン-5-カルバアルデヒドから、実施例1の工程3、4と同様にして合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.05(s, 3H), 1.19(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.30(s, 3H), 2.51(s, 3H), 2.79(s, 3H), 3.14(q, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 6.39(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.65(d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.76(dd, $J=1.6$, 8.0Hz, 1H).

実施例116

(E)-3-(1, 2, 3, 3-テトラメチルーインドリン-5-イル)-2-ブテン酸エチル



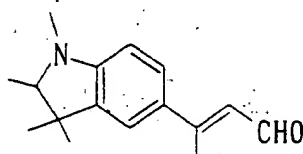
製造例 18 で得られた 1 - (1, 2, 3, 4 - テトラメチルーインドリン - 5 - イル) エタノンから、実施例 1 の工程 5 と同様にして合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.03(s, 3H), 1.19(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.30(s, 3H), 1.32(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 2.57(d, $J=0.8\text{Hz}$, 3H), 2.73(s, 3H), 2.99(q, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 4.20(q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 6.10(q, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 6.45(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.20(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.31(dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$, 1H).

製造例 19

(E) - 3 - (1, 2, 3, 3 - テトラメチルーインドリン - 5 - イル) - 2 - ブテナール



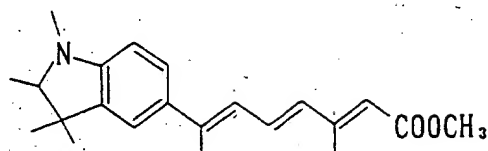
実施例 116 で得られた (E) - 3 - (1, 2, 3, 3 - テトラメチルーインドリン - 5 - イル) - 2 - ブテン酸エチルから、実施例 2 の工程 1、2 と同様にして合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.04(s, 3H), 1.19(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.30(s, 3H), 2.53(d, $J=0.8\text{Hz}$, 3H), 2.76(s, 3H), 3.07(q, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 6.43(dq, $J=1.0, 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.46(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.28(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.41(dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$, 1H), 10.12(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H).

実施例 117

(E, E, E) - 7 - (1, 2, 3, 3 - テトラメチルーインドリン - 5 - イル) - 3 - メチルーオクタ - 2, 4, 6 - トリエン酸メチル



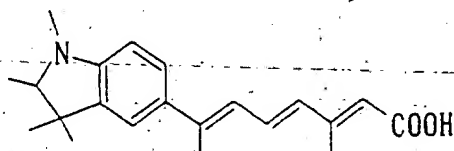
製造例 19 で得られた (E)-7-(1,2,3,3-テトラメチルイン
ドリン-5-イル)-3-メチルオクタ-2,4,6-トリエン酸
メチルから、実施例 2 の工程 3 と同様にして合
成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.04(s, 3H), 1.19(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.31(s, 3H), 2.23(d, $J=1.2\text{Hz}$, 3H), 2.39(d,
 $J=1.2\text{Hz}$, 3H), 2.72(s, 3H), 2.94(q, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 3.71(s, 3H), 5.78(bs, 1H),
6.35(d, $J=14.8\text{Hz}$, 1H), 6.46(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.54(d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 7.06(dd,
 $J=11.6, 15.6\text{Hz}$, 1H), 7.19(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.26(dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$, 1H).

実施例 118

(E, E, E)-7-(1,2,3,3-テトラメチルインドリン-5-イ
ル)-3-メチルオクタ-2,4,6-トリエン酸



実施例 117 で得られた (E, E, E)-7-(1,2,3,3-テトラメ
チルインドリン-5-イル)-3-メチルオクタ-2,4,6-トリエン
酸メチルから、実施例 2 の工程 4 と同様にして合成した。

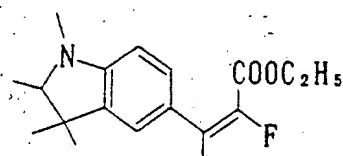
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.04(s, 3H), 1.19(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.31(s, 3H), 2.24(s, 3H), 2.40(d, $J=1.2\text{Hz}$,
3H), 2.73(s, 3H), 2.95(q, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 5.81(s, 1H), 6.38(d, $J=15.2\text{Hz}$, 1H).

6.47(d, J=8.4Hz, 1H), 6.56(bd, J=10.8Hz, 1H), 7.07-7.14(m, 1H), 7.19(d, J=1.6Hz, 1H), 7.25-7.29(m, 1H).

実施例 119

(E)-3-(1, 2, 3, 4-テトラメチル-インドリン-5-イル)-2-フルオロ-2-ブテン酸エチル



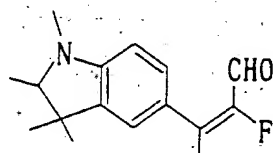
製造例 18 で得られた 1-(1, 2, 3, 4-テトラメチル-インドリン-5-イル)エタノンから、実施例 5 の工程 1 と同様にして合成した。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ:

1.01(s, 3H), 1.04(t, J=7.2Hz, 3H), 1.18(d, J=6.8Hz, 3H), 1.26(s, 3H), 2.13(d, J=4.8Hz, 3H), 2.70(s, 3H), 2.92(q, J=6.8Hz, 1H), 4.02-4.08(m, 2H), 6.44(d, J=8.0Hz, 1H), 6.82(d, J=2.0Hz, 1H), 6.92(dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H).

製造例 20

(E)-3-(1, 2, 3, 4-テトラメチル-インドリン-5-イル)-2-フルオロ-2-ブテナール



実施例 119 で得られた (E)-3-(1, 2, 3, 4-テトラメチル-インドリン-5-イル)-2-フルオロ-2-ブテン酸エチルから、実施例 2 の

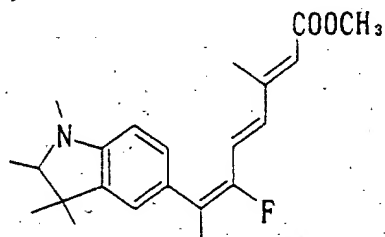
工程 1、2 と同様にして合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.04(s, 3H), 1.20(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.29(s, 3H), 2.27(d, $J=4.0\text{Hz}$, 3H), 2.74(s, 3H), 3.03(q, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 6.45(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.94(d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.05 (dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$, 1H), 9.30(d, $J=19.6\text{Hz}$, 1H).

実施例 120

(E, E, E)-7-(1, 2, 3, 4-テトラメチル-インドリン-5-イル)-6-フルオロ-3-メチル-オクタ-2, 4, 6-トリエン酸メチル



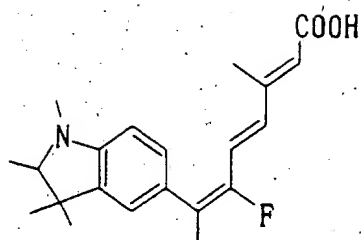
製造例 20 で得られた (E)-3-(1, 2, 3, 3-テトラメチル-インドリン-5-イル)-2-フルオロ-2-ブテナールから、実施例 2 の工程 3 と同様にして合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.03(s, 3H), 1.20(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.28(s, 3H), 2.14(d, $J=3.6\text{Hz}$, 3H), 2.18(d, $J=1.2\text{Hz}$, 3H), 2.73(s, 3H), 2.96(q, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 3.70(s, 3H), 5.84(s, 1H), 6.48(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.50(d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 6.62(dd, $J=16.0, 26.0\text{Hz}$, 1H), 6.89(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.00(dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$, 1H).

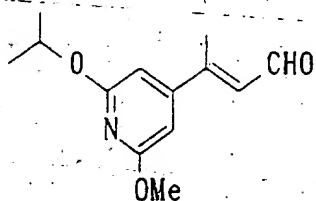
実施例 121

(E, E, E)-7-(1, 2, 3, 3-テトラメチル-インドリン-5-イル)-6-フルオロ-3-メチル-オクタ-2, 4, 6-トリエン酸

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ:

1. 03(s, 3H), 1. 20(d, J=6. 4Hz, 3H), 1. 29(s, 3H), 2. 15(bs, 3H), 2. 19(s, 3H),
2. 73(s, 3H), 2. 92-3. 00(m, 1H), 5. 87(s, 1H), 6. 48(d, J=8. 0Hz, 1H), 6. 53(d, J=
15. 2Hz, 1H), 6. 66(dd, J=15. 6, 26. 0Hz, 1H), 6. 89(bs, 1H), 7. 00(bd, J=8. 4Hz,
1H).

(E)-3-(2-メトキシ-6-イソプロポキシ-4-ピリジル)-2-ブ
テナール



2-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-カルバメトキシ-ピリジンを、実施例1の工程1と同様の方法でイソプロピル化し、2-メトキシ-6-イソプロポキシ-4-カルバメトキシ-ピリジンを得た。得られたピリジン誘導体を、実施例1の工程2と同様にして反応させ、アルデヒド体を得た。得られたアルデヒド体は、実施例1の工程3～5、実施例2の工程1～2と同様の方法を用い

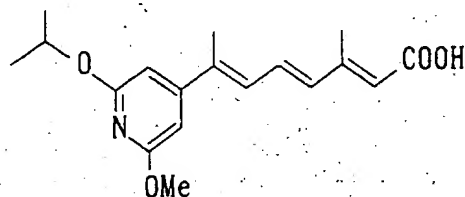
て合成することにより、標記化合物が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1. 36(d, $J=6.2\text{Hz}$, 6H), 2. 48(s, 3H), 3. 91(s, 3H), 5. 26(Hept., $J=6.2\text{Hz}$, 1H),
6. 27-6. 35(m, 3H), 10. 14-10. 19(m, 1H).

実施例 1 2 2

(E, E, E)-7-(2-メトキシ-6-イソプロポキシ-4-ピリジル)-
-3-メチル-オクタ-2, 4, 6-トリエン酸



製造例 2 1 で得られた (E)-3-(2-メトキシ-6-イソプロポキシ-
4-ピリジル)-2-ブテナールから、実施例 2 の工程 3、4 と同様にして得
られた。

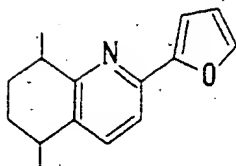
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1. 35(d, 6H, $J=6.2\text{Hz}$), 2. 18(s, 3H), 2. 38(s, 3H), 3. 90(s, 3H), 5. 26(hept., $J=$
6. 21Hz, 1H), 5. 86(s, 1H), 6. 34(s, 2H), 6. 42(d, $J=15.2\text{Hz}$, 1H), 6. 62-6. 67(m,
1H), 7. 01(dd, $J=11.2, 15.2\text{Hz}$, 1H).

淡黄色固体

製造例 2 2

5, 8-ジメチル-2-(2-フリル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキ
ノリン



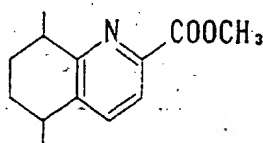
F. Krohnke らの方法に従い (Synthesis, 1976, 1-24) 合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)

1.27, 1.29 (2×d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.38, 1.40 (2×d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.43-1.76 (m, 2H), 1.83-2.08 (m, 2H), 2.85-3.04 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.40-7.51 (m, 2H).

製造例 23

5, 8-ジメチル-2-カルボメトキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン



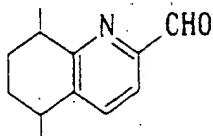
5, 8-ジメチル-2-(2-フリル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン 3g をメタノール 100ml に溶解し、これに -78°C で O_3 より発生させた O_3 を 10 分間導入した。 N_2 ガスで飽和後、ジメチルスルフィド 7ml を加え、室温まで昇温した。反応混合物を濃縮することにより、約 3g の粗生成物を得た。このカルボン酸を含む混合物を DMF 10ml に溶解し、ヨウ化メチル 1ml、 K_2CO_3 3.6g を加え、室温で 1 時間攪拌した。水 30ml を加え、酢酸エチルで抽出後 (50ml × 2)、有機層を飽和食塩水で洗浄、 MgSO_4 で乾燥後濃縮した。得られた混合物をカラムクロマトグラフィーで精製し、1.6g の目的物を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)

1.28, 1.30(2×d, J=7.0Hz, 3H), 1.36, 1.40(2×d, J=7.0Hz, 3H), 1.42-1.79(m, 2H), 1.84-2.18(m, 2H), 2.91-3.16(m, 2H), 3.97(s, 3H), 7.57, 7.59(2×d, J=7.5Hz, 1H), 7.88, 7.89(2×d, J=7.5Hz, 1H).

製造例 2 4

5, 8-ジメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-カルバアルデヒド



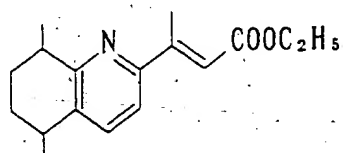
製造例 2 3 で得られた 5, 8-ジメチル-2-カルボメトキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンから、実施例 2 の工程 1、2 と同様にして合成した。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)

1.31, 1.33(2×d, J=7.1Hz, 3H), 1.40, 1.44(2×d, J=7.1Hz, 3H), 1.45-1.79(m, 2H), 1.86-2.20(m, 2H), 2.94-3.12(m, 2H), 7.64(d, J=7.9Hz, 1H), 7.73(d, J=7.9Hz, 1H).

実施例 1 2 3

(E)-3-(5, 8-ジメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-ブテン酸エチル



製造例 2 4 で得られた 5, 8-ジメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノ

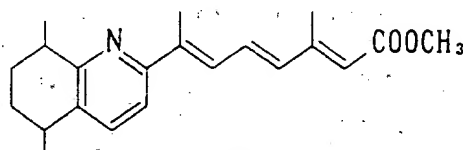
ノリン-2-カルバアルデヒドから、実施例1の工程3~5と同様にして合成した。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)

1.27, 1.28(2×d, J=7.6Hz, 3H), 1.32(t, J=7.0Hz, 3H), 1.42-1.75(m, 2H), 1.83-2.16(m, 2H), 2.60(s, 3H), 2.88-3.01(m, 2H), 4.22(q, J=7.0Hz, 2H), 6.74(s, 1H), 7.31(d, J=7.7Hz, 1H), 7.47, 7.49(2×d, J=7.7Hz, 1H).

実施例124

(E, E, E)-7-(5,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-3-メチル-オクタ-2,4,6-トリエン酸メチル



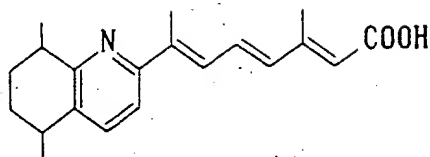
実施例123で得られた(E)-3-(5,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-ブテン酸エチルから、実施例2の工程1~3と同様にして合成した。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)

1.27, 1.28(2×d, J=6.8Hz, 3H), 1.39, 1.42(2×d, J=6.8Hz, 3H), 1.42-1.75(m, 2H), 1.84-2.15(m, 2H), 2.29(s, 3H), 2.39(s, 3H), 2.86-3.01(m, 2H), 3.72(s, 3H), 5.83(s, 1H), 6.48(d, J=15.6Hz, 1H), 7.08(dd, J=11.6, 15.0Hz, 1H), 7.21(d, J=11.6Hz, 1H), 7.25(d, J=8.0Hz, 1H), 7.43, 7.45(2×d, J=8.0Hz, 1H).

実施例125

(E, E, E)-7-(5,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-3-メチル-オクタ-2,4,6-トリエン酸



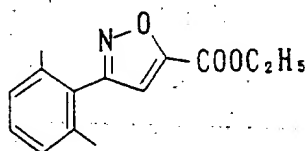
実施例 1 2 4 で得られた (E, E, E) - 7 - (5, 8 - ジメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 2 - イル) - 3 - メチル - オクタ - 2, 4, 6 - トリエン酸メチルから、実施例 2 の工程 4 と同様にして合成した。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)

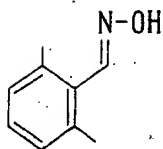
1. 27. 1. 28(2×d, J=6. 8Hz, 3H), 1. 40, 1. 43(2×d, J=6. 8Hz, 3H), 1. 44-1. 76(m, 2H), 1. 84-2. 16(m, 2H), 2. 30(s, 3H), 2. 40(s, 3H), 2. 86-3. 02(m, 2H), 5. 86(s, 1H), 6. 50(d, J=14. 8Hz, 1H), 7. 11(dd, J=11. 6, 14. 8Hz, 1H), 7. 20-7. 29(m, 2H), 7. 46(m, 1H).

製造例 2 5

5 - ガルボエトキシ - 3 - (2, 6 - ジメチルフェニル) イソキサゾール



2, 6 - ジメチルアルデヒド 4. 5 g のメタノール溶液 70 ml にヒドロキシルアミン塩酸塩 4. 66 g 及び酢酸ナトリウム 13 g を加え 4 時間 60℃ にて加熱した。次いで溶媒を留去し残留物に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧濃縮し、下記構造を有する粗オキシム 4. 8 g を淡黄色油状物として得た。



$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

2.41(6H, s), 7.06(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.16(dd, $J=8.0, 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.95(bs, 1H),
8.43(s, 1H).

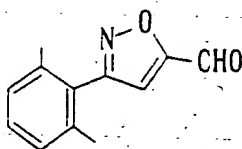
上記粗オキシム4.8gの塩酸メチレン溶液120mlにエチルプロピオレート3.77g及び6%次亜塩素酸ナトリウム水溶液56mlを加え、1時間室温で攪拌した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(5%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し標記化合物6.9gを淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.10(t, $J=6.0\text{Hz}$, 3H), 2.14(s, 3H), 4.48(q, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 6.91(s, 1H), 7.10(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.12(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.23(bs, 1H).

製造例 26

3-(2, 6-ジメチルフェニル)イソキサゾール-5-カルバアルデヒド



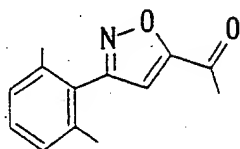
製造例25で得られた5-カルボエトキシ-3-(2, 6-ジメチルフェニル)イソキサゾールから、実施例2の工程1、2と同様にして合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

2.28(6H, s), 6.96(1H, s), 7.15(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.29(t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 10.07(1H, s).

製造例 27

1 - [3 - (2, 6 - ジメチルフェニル) イソキサゾール - 5 - イル] - エタノン



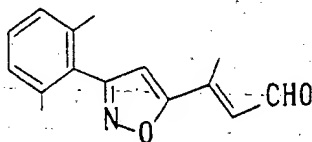
製造例 26 で得られた 3 - (2, 6 - ジメチルフェニル) イソキサゾール - 5 - カルバアルデヒドから、実施例 1 の工程 3、4 と同様にして合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

2.18(s, 6H), 2.70(s, 3H), 6.88(d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 7.14(d, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 7.26(t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H).

製造例 28

(E) - 3 - [3 - (2, 6 - ジメチルフェニル) イソキサゾール - 5 - イル] - 2 - ブテナール



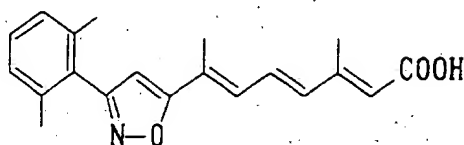
製造例 27 で得られた 1 - [3 - (2, 6 - ジメチルフェニル) イソキサゾール - 5 - イル] - エタノンから、実施例 1 の工程 5、実施例 2 の工程 1、2 と同様にして合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

2.18(s, 6H), 2.57(s, 3H), 6.55(s, 1H), 6.74(dd, $J=7.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.12(d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.25(t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 10.22(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H).

実施例 126

(E, E, E) - 7 - [3 - (2, 6 - ジメチルフェニル) イソキサゾール - 5 - イル] - 3 - メチルーオクター - 2, 4, 6 - トリエン酸



製造例 28 で得られた (E) - 3 - [3 - (2, 6 - ジメチルフェニル) イソキサゾール - 5 - イル] - 2 - ブテナールから、実施例 2 の工程 3、4 と同様にして合成した。

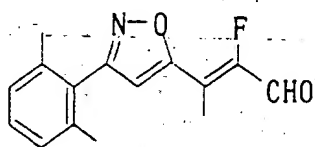
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ :

2.10(s, 6H), 2.21(s, 3H), 2.32(s, 3H), 5.88(br. s, 1H), 6.62-6.83(m, 2H), 7.04

(d, J=9.6Hz, 1H), 7.14(d, J=7.2Hz, 2H), 7.25(t, J=7.2Hz, 1H).

製造例 29

(Z) - 3 - [3 - (2, 6 - ジメチルフェニル) イソキサゾール - 5 - イル] - 2 - フルオロ - 2 - ブテナール



製造例 27 で得られた 1 - [3 - (2, 6 - ジメチルフェニル) イソキサゾール - 5 - イル] - エタノンから、実施例 6 の工程 1、2 と同様にして合成した。

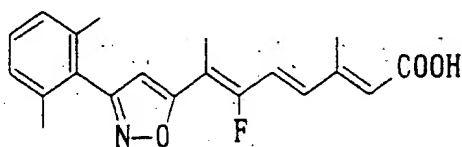
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

2.19(s, 6H), 2.62(d, J=4.0Hz, 3H), 6.82(d, J=3.6Hz, 1H), 7.13(d, J=8.0Hz,

2H), 7.26(t, J=8.0Hz, 1H), 9.96(d, J=18.0Hz, 1H).

実施例 1 2 7

(E, E, Z) - 7 - [3 - (2, 6 - ジメチルフェニル) イソキサゾール - 5 - イル] - 6 - フルオロ - 3 - メチル - オクタ - 2, 4, 6 - トリエン酸



製造例 2 9 で得られた (Z) - 3 - [3 - (2, 6 - ジメチルフェニル) イソキサゾール - 5 - イル] - 2 - フルオロ - 2 - ブテナールから、実施例 2 の工程 3、4 と同様にして合成した。

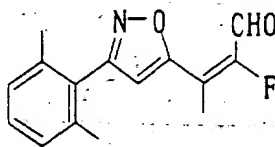
¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ:

2.10(s, 6H), 2.23(s, 3H), 2.32(s, 3H), 6.07(bs, 1H), 6.79-6.90(m, 2H), 7.02

(d, J=16.4Hz, 1H), 7.15(d, J=7.2Hz, 2H), 7.26(t, J=7.2Hz, 1H).

製造例 3 0

(E) - 3 - [3 - (2, 6 - ジメチルフェニル) イソキサゾール - 5 - イル] - 2 - フルオロ - 2 - ブテナール



製造例 2 7 で得られた 1 - [3 - (2, 6 - ジメチルフェニル) イソキサゾール - 5 - イル] - エタノンから、実施例 5 の工程 1 ~ 3 と同様にして合成した。

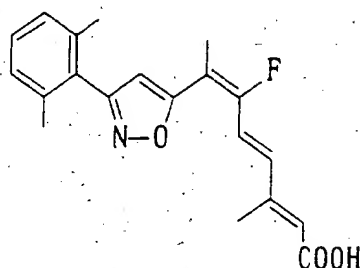
¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ:

2.20(s, 6H), 2.33(d, J=4.0Hz, 3H), 6.50(s, 1H), 7.14(d, J=7.2Hz, 2H), 7.27(t,

$J=7.2\text{Hz, 1H}$), $10.18(\text{d, } J=20\text{Hz, 1H})$.

実施例 1 2 8

(E, E, E) - 7 - [3 - (2, 6 - ジメチルフェニル) イソキサゾール
- 5 - イル] - 6 - フルオロ - 3 - メチルーオクタ - 2, 4, 6 - トリエン酸



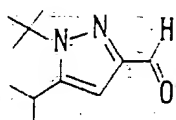
製造例 3 0 で得られた (E) - 3 - [3 - (2, 6 - ジメチルフェニル) イ
ソキサゾール - 5 - イル] - 2 - フルオロ - 2 - ブテナールから、実施例 2 の
工程 3、4 と同様にして合成した。

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz, DMSO-d}_6) \delta$:

2.14(s, 6H), 2.25(s, 3H), 2.48(s, 3H), 6.08(s, 1H), 6.80-6.94(m, 3H), 7.15(s,
1H), 7.16(d, $J=7.6\text{Hz, 2H}$), 7.20-7.29(m, 3H).

製造例 3 1

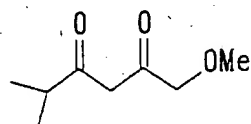
5 - イソプロピル - 1 - ターシャリーブチルピラゾール - 3 - カルバアルデ
ヒド



工程 1

金属ナトリウム 6.3g をトルエン 100ml に加え、 110°C で 30 分間激しく攪拌し、
ナトリウムディスパージョン・トルエンを調製した。これにメチルメトキシア

セテート26gと3-メチル-ブチル-2-オン39gの混合液を内温55~60℃に保ち、滴下した。滴下後さらに60℃で3時間攪拌後、0℃に冷却し、エタノール10ml、10%塩酸50mlを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮し、下記構造を有する粗ジケトン40gを得た。

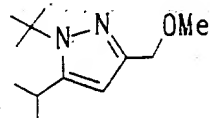


$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.16(d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H), 3.43(s, 3H), 4.00(s, 2H), 5.80(s, 1H).

工程 2

上記ジケトン10gのエタノール溶液100mlにtert-ブチルヒドラジン・塩酸塩9.46gを加え、2時間加熱還流した。溶媒を留去し残留物に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮し、下記構造を有するピラゾール 8.1gを淡黄色油状物として得た。



$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.24(d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H), 1.62(s, 9H), 3.28-3.36(m, 1H), 3.40(s, 3H), 4.28(s, 2H), 6.14(s, 1H).

工程 3

上記ピラゾール8.1gの塩化メチレン溶液230ml に0℃で、三臭化ホウ素の1.0

M塩化メチレン溶液42.3mlを滴下した。滴下終了後さらに30分間0℃で撹拌した。反応液を10%アンモニア水溶液200mlに注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮し粗ブロマイド9.3gを得た。

ブロマイド9.3gの1, 4-ジオキサン溶液90mlに水90ml及び炭酸ナトリウム7.3gを加え、1.5時間加熱還流後、1, 4-ジオキサンを留去し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮し粗アルコール6.7gを黄色油状物として得た。

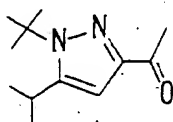
粗アルコール6.7gの塩化メチレン溶液150mlに二酸化マンガンを35gを加え、室温にて15時間撹拌した。反応液をセライトを通してろ過後、溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(5%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標記化合物4.7gを淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.28(d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H), 1.68(s, 9H), 3.32-3.40(m, 1H), 6.66(s, 1H), 9.88(s, 1H).

製造例 3 2

1-(5-イソプロピル-1-ターシャリブチルピラゾール-3-イル)エタノン



製造例 3 1 で得られた 5-イソプロピル-1-ターシャリブチルピラゾール-3-カルバアルデヒドから、実施例 1 の工程 3、4 と同様にして合成した。

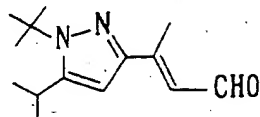
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.26(d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H), 1.66(s, 9H), 2.52(s, 3H), 3.32-3.40(m, 1H), 6.44(s, 1H).

製造例 3 3

(E)-3-(5-イソプロピル-1-ターシャリブチルピラゾール-3-イル)

イル) - 2 - ブテナール



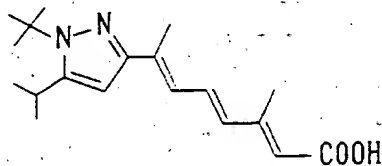
製造例 3 2 で得られた 1 - (5 - イソプロピル - 1 - ターシャリブチルピラゾール - 3 - イル) エタノンから、実施例 1 の工程 5、実施例 2 の工程 1、2 と同様にして合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.26(d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H), 1.66(s, 9H), 2.54(d, $J=1.2\text{Hz}$, 3H), 3.32-3.40(m, 1H),
6.43(s, 1H), 6.52(dd, $J=1.2, 8.4\text{Hz}$, 1H), 10.16(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H).

実施例 1 2 9

(E, E, E) - 7 - (5 - イソプロピル - 1 - ターシャリブチルピラゾール - 3 - イル) - 3 - メチル - オクタ - 2, 4, 6 - トリエン酸



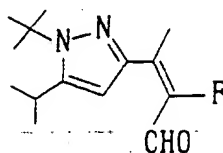
製造例 3 3 で得られた (E) - 3 - (5 - イソプロピル - 1 - ターシャリブチルピラゾール - 3 - イル) - 2 - ブテナールから、実施例 2 の工程 3、4 と同様にして合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ :

1.21(d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 1.57(s, 9H), 2.13(s, 3H), 2.27(s, 3H), 5.75(s, 1H), 6.41
(d, $J=15.2\text{Hz}$, 1H), 6.47(s, 1H), 6.71(d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 7.02(dd, $J=11.6, 15.2$
Hz, 1H).

製造例 3 4

(E) - 2 - フルオロ - 3 - (5 - イソプロピル - 1 - ターシャリブチルピラゾール - 3 - イル) - 2 - ブテナール



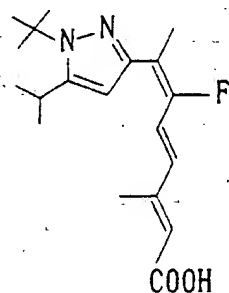
製造例 3 2 で得られた 1 - (5 - イソプロピル - 1 - ターシャリブチルピラゾール - 3 - イル) エタノンから、実施例 5 の工程 1 ~ 3 と同様にして合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1. 29(d, $J=7.2\text{Hz}$, 6H), 1. 64(s, 9H), 2. 22(d, $J=4.0\text{Hz}$, 3H), 3. 32-3. 40(m, 1H),
6. 28(s, 1H), 10. 08(d, $J=20\text{Hz}$, 1H).

実施例 1 3 0

(E, E, E) - 6 - フルオロ - 7 - (5 - イソプロピル - 1 - ターシャリブチルピラゾール - 3 - イル) - 3 - メチル - オクタ - 2, 4, 6 - トリエン酸



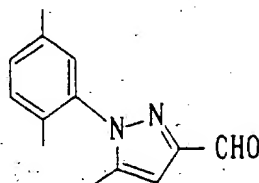
製造例 3 4 で得られた (E) - 2 - フルオロ - 3 - (5 - イソプロピル - 1 - ターシャリブチルピラゾール - 3 - イル) - 2 - ブテナールから、実施例 2 の工程 3、4 と同様にして合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ :

1. 22(d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 1. 60(s, 9H), 2. 04(s, 3H), 2. 22(s, 3H), 3. 32-3. 42(m, 1H), 5. 92(s, 1H), 6. 41(s, 1H), 6. 58(d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 7. 82(dd, $J=16.0, 30.0\text{Hz}$, 1H).

製造例 3 5

1 - (2, 5 - ジメチルフェニル) - 5 - メチルピラゾール - 3 - カルバアルデヒド



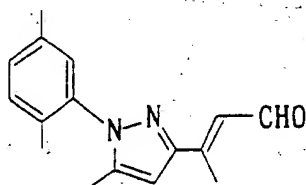
製造例 3 1 と同様にして合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

2. 02(s, 3H), 2. 14(s, 3H), 2. 18(s, 3H), 6. 71(s, 1H), 7. 08(s, 1H), 7. 24(br. s, 2H).

製造例 3 6

(E) - 3 - [1 - (2, 5 - ジメチルフェニル) - 5 - メチルピラゾール - 3 - イル] - 2 - ブテナール



製造例 3 5 で得られた 1 - (2, 5 - ジメチルフェニル) - 5 - メチルピラゾール - 3 - カルバアルデヒドから、実施例 1 の工程 2 ~ 5、実施例 2 の工程

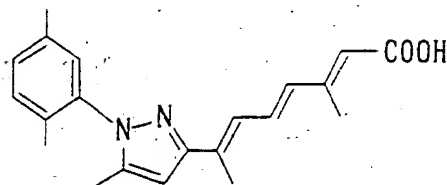
1、2と同様にして合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

2.02(s, 3H), 2.14(s, 3H), 2.36(s, 3H), 2.58(d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 6.48(s, 1H), 6.54
(dd, $J=1.2, 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.06(s, 1H), 7.18(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.21(d, $J=8.0\text{Hz}$,
1H), 10.20(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H).

実施例 131

(E, E, E) - 7 - [1 - (2, 5 - ジメチルフェニル) - 5 - メチルピ
ラゾール - 3 - イル] - 3 - メチル - オクタ - 2, 4, 6 - トリエン酸



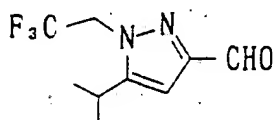
製造例 36 で得られた (E) - 3 - [1 - (2, 5 - ジメチルフェニル) -
5 - メチルピラゾール - 3 - イル] - 2 - ブテナールから、実施例 2 の工程 3、
4と同様にして合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

1.91(s, 3H), 2.03(s, 3H), 2.15(s, 3H), 2.28(s, 3H), 2.48(s, 3H), 5.78(s, 1H),
6.47(d, $J=15.2\text{Hz}$, 1H), 6.52(s, 1H), 6.81(d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 7.07(dd, $J=11.6$,
15.2Hz, 1H), 7.09(s, 1H), 7.21(d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.26(d, $J=8\text{Hz}$, 1H).

製造例 37

5 - イソプロピル - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピラゾール -
3 - カルバアルデヒド



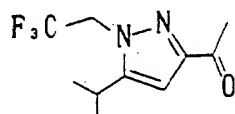
製造例 3 1 と同様にして合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1. 28(d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H), 2. 92-3. 04(m, 1H), 4. 76(dd, $J=8. 0, 16. 4\text{Hz}$, 2H), 6. 66
(1H, s), 9. 94(s, 1H).

製造例 3 8

1 - [5 - イソプロピル - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピラゾール - 3 - イル] エタノン



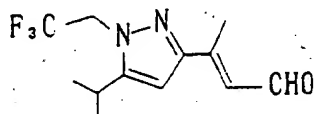
製造例 3 7 で得られた 5 - イソプロピル - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピラゾール - 3 - カルバアルデヒドから、実施例 1 の工程 3、4 と同様にして合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1. 28(d, $J=6\text{Hz}$, 6H), 2. 54(s, 3H), 2. 90-3. 00(m, 1H), 4. 71(dd, $J=8. 0, 16. 4\text{Hz}$,
2H), 6. 63(s, 1H).

製造例 3 9

(E) - 3 - [5 - イソプロピル - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピラゾール - 3 - イル] - 2 - ブテナール



製造例 3 8 で得られた 1 - [5 - イソプロピル - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピラゾール - 3 - イル] エタノンから、実施例 1 の工程 5、実

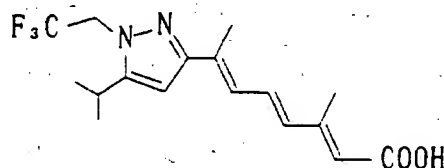
施例 2 の工程 1、2 と同様にして合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1. 28(d, $J=6\text{Hz}$, 6H), 2. 54(s, 3H), 2. 90-3. 00(m, 1H), 4. 67(dd, $J=8. 0, 16. 4\text{Hz}$, 2H), 6. 39(s, 1H), 6. 50(dd, $J=1. 6, 8. 0\text{Hz}$, 2H), 10. 20(d, $J=8. 0\text{Hz}$, 1H).

実施例 132

(E, E, E) - 7 - [5 - イソプロピル - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピラゾール - 3 - イル] - 3 - メチル - オクタ - 2, 4, 6 - トリエン酸



製造例 39 で得られた (E) - 3 - [5 - イソプロピル - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピラゾール - 3 - イル] - 2 - プテナールから、実施例 2 の工程 3、4 と同様にして合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

1. 28(d, $J=6\text{Hz}$, 6H), 2. 12(s, 3H), 2. 28(s, 3H), 3. 00-3. 12(m, 1H), 5. 05(dd, $J=8. 0, 16. 4\text{Hz}$, 2H), 5. 78(s, 1H), 6. 33(s, 1H), 6. 47(d, $J=15. 2\text{Hz}$, 1H), 6. 80(d, $J=10. 8\text{Hz}$, 1H), 7. 03(dd, $J=10. 8, 15. 2\text{Hz}$, 1H).

以下に本発明の効果を示すために薬理実験例を示す。

RXR α 遺伝子導入細胞の核画分を用いたレセプターバインディングアッセイ (Receptor binding assay)

ヒト RXR α 遺伝子を BHK (Baby Hamster Kidney) 細胞に導入し恒常的に RXR α 蛋白質を発現する細胞を作成した。この核画分を用いて RXR への 9-cis レチノイン酸特異的な結合を求め、またその結合阻害率を測定することに

より各化合物のRXRへの結合能を調べた。

核抽出画分は以下に示すように調製した。

RXR α 遺伝子導入BHK 5×10^8 細胞を15mlの溶液A(5mM sodium phosphate (pH 7.4), 10mM monothioglycerol, 10 % (v/v) glycerol, 1mM phenylmethylsulfonyl fluoride (PMSF), 10 μ g/ml aprotinin, 25 μ g/ml leupeptin)に懸濁し、ホモジナイザーでホモジナイズした後、遠心分離し上清を除去した。得られた沈殿を15mlの溶液B(10mM Tris-HCl (pH 8.5), 10mM monothioglycerol, 10 % (v/v) glycerol, 1mM PMSF, 10 μ g/ml aprotinin, 25 μ g/ml leupeptin, 0.4 M KCl)に懸濁し、4 $^{\circ}$ Cで1時間放置した後、超遠心を(100,000 \times g, 4 $^{\circ}$ C, 1時間)を行った。得られた上清を核抽出画分とし、使用時まで-80 $^{\circ}$ Cで凍結保存した(METHODS IN ENZYMOLOGY, 189: 248)。

Receptor binding assayは次のように行った。

ポリプロピレン製の96穴プレートに抽出画分 180 μ l と 9 cis レチノイン酸又は化合物の希釈物10 μ lを加え、さらに10nM 3 H-9 cis レチノイン酸を10 μ l添加し4 $^{\circ}$ Cで16時間放置した。反応液中に3%チャコール-0.3%デキストラン溶液を加え遠心して遊離の 3 H-9 cis レチノイン酸を分離した後、上清中のカウントをシンチレーションカウンターによって求めた。200倍過剰量の9 cis レチノイン酸を添加した時のカウントを非特異的な結合として得られた値から差し引き、RXRへの特異的な結合量を求めた。本発明にかかる化合物は 3 H-9 cis レチノイン酸の結合を濃度依存的に抑制した。またそれぞれの50%抑制濃度を算出し、9 cis レチノイン酸の値を1.0とした時の比活性を表1.0に示した。

表 10

実施例番号	RXR- α 結合試験の結果 (relative IC ₅₀)
対照(9-cis Retinoic Acid)	1.0
2	15.8
5	4.7
6	7.1
9	1.3
12	1.8
15	1.8
18	5.6
21	0.8
36	1.5
42	1.1
45	1.7
54	1.7
57	14.0
60	3.0

RXR 転写系の実験方法

新規レチノイド化合物のレチノイドXリセプター α (RXR α) を介する転写促進活性の測定方法を以下に示す。

ヒトRXR α の発現ベクターおよびリガンド存在下でRXR α の感応配列により発現が制御される分泌型 Alkaline Phosphatase (PLAP) 遺伝子を組み込んだベクター (PLAPベクター) をCOS-7 (アフリカミドリザルの

腎細胞)に一過性に導入し、化学発光法をもちいてPLAP活性を測定した。このPLAP遺伝子は膜結合部位を欠損させた人為的ミュータントであるため、発現すると細胞培養培地中に分泌される。

COS-7細胞を60mm培養ディッシュに 1.0×10^6 個まき、1日後に1ディッシュあたりヒトRXR α 発現ベクター $10 \mu\text{g}$ およびPLAPベクター $10 \mu\text{g}$ をDEAE-dextran法により細胞に導入した。さらに1日後、細胞をトリプシン処理によってはがし、96穴培養プレートに1穴あたり 2×10^4 個まいた。その4時間後、 $100 \mu\text{l}$ の0から $1 \mu\text{M}$ のレチノイド化合物を添加した培地に置き換えた。44時間後にサンプリングした試料は、非特異的活性を除去するために、10分間 65°C で処理した。化学発光反応の基質には住友金属社のスマイライトをもちいた。反応30分後に光強度を測定した。結果を図1に示した。各実験点は5サンプルの平均で示してある。

以上の結果より、本発明にかかる化合物はRXRレセプターのアゴニスト作用を有することが明らかであり、自己免疫疾患、臓器移植時の免疫抑制、悪性新生物の予防・治療剤として、次の各種疾患に対し有効な薬剤となることが期待される。

- ・各種角質化異常症、乾癬、座瘡、白板症、色素性乾皮症
- ・円形脱毛症、脂漏性脱毛症、悪液質性脱毛症等の各種脱毛症
- ・閉経後骨粗鬆症、老人性骨粗鬆症、特発性骨粗鬆症、糖尿病性骨減少症、慢性関節リウマチ性骨減少症、腎性骨軟化症、異所性過骨形成
- ・変形性関節炎、肩関節周囲炎
- ・慢性関節リウマチ、多発性硬化症(MS)、全身性エリテマトーデス(SLE)、ベーチェット病、菌状息閉症(MF)、全身性強皮症、皮膚筋炎(OM)、結節性動脈硬化症(PM)、血小板減少症、インスリン依存性糖尿病
- ・臓器移植時の免疫抑制

- ・ アトピー性皮膚炎、喘息
- ・ 甲状腺機能亢進症
- ・ 扁平上皮癌、膀胱癌、肺癌、食道癌、頭頸部癌、急性前骨髄球性白血病、急性骨髄球性白血病
- ・ 高カルシウム血症
- ・ 肺線維症、肝線維症、肝硬変

本発明化合物をこれらの疾病の予防・治療剤として投与する場合、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤などとして経口的に投与してもよいし、また坐剤、注射剤、外用剤、点滴剤として非経口的に投与してもよい。

経口・非経口投与のための製剤化は、通常の製薬的に許容できる担体を用い、常法により製造する。

注射剤、点滴剤などを調製する場合は、主薬に必要によりpH調整剤、緩衝剤、安定化剤、可溶化剤などを添加し、必要ならば凍結乾燥などを行って、常法により皮下・筋肉内・静脈内用注射剤・点滴注射剤とする。

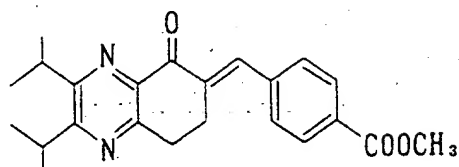
次に本発明第2の態様の化合物及びその製造方法を実施例を挙げてより詳しく説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。さらに、以下の実施例で使用する原料化合物の製造方法を参考例で説明する。なお、核磁気共鳴スペクトルデータにおいてカルボン酸のピークが検出されないものもある。また、融点の測定には微量融点測定器（柳本製作所製）を用いた。

実施例 201

4-〔5,6-ジヒドロ-2,3-ジイソプロピル-9-(3-ピリジルメチル)ピロロ〔2,3-f〕キノキサリン-7-イル〕安息香酸の製造

第1工程

4-(7,8-ジヒドロ-2,3-ジイソプロピル-5(2H)-キノキサリノン-6-イリデン)安息香酸メチルの製造



5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 3- ジイソプロピル-5- キノキサリノン 2.0g 及び テレフタルアルデヒド酸メチル 1.27gを酢酸10mlに溶解し、濃硫酸 2mlを加え室温で一晩攪拌した。反応溶液を飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒20%酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、1.04gの標記化合物を白色固体として得た。

融点：100～102℃

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

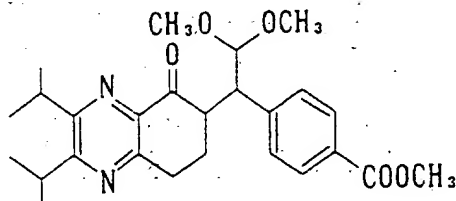
1.31(d, J=6.8Hz, 6H), 1.37(d, J=6.8Hz, 6H), 3.10～3.22(m, 4H),

3.38～3.47(m, 2H), 3.05(s, 3H), 7.50(d, J=8.2Hz, 2H), 7.89(s, 1H),

8.09(d, J=8.2Hz, 2H).

第2工程

4-(1-(7, 8-ジヒドロ-2, 3-ジイソプロピル-5(2H)-キノキサリノン-6-イル)-2, 2-ジメトキシエチル)安息香酸メチルの製造



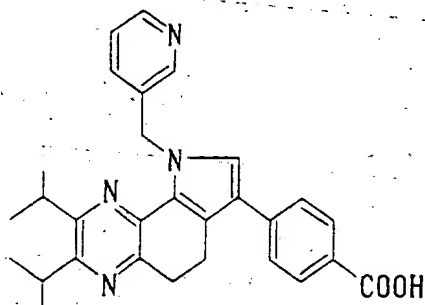
4-(7,8-ジヒドロ-2,3-ジイソプロピル-5(2H)-キノキサリノン-6-イル)安息香酸メチル 1.0g をニトロメタン12mlとテトラヒドロフラン 4mlの混合溶媒に溶解し、40%のメタノール性水酸化ベンジルトリメチルアンモニウム溶液 1mlを加えて、室温で一晩攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、有機層を希塩酸、水、飽和重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して 1.38gの褐色油状物質を得た。

これを塩化メチレン15mlとテトラヒドロフラン15mlの混合溶媒に溶解し、-35°Cで28%ナトリウムメトキシド溶液 1.5mlを加え40分間攪拌した。

この溶液を-35°Cで別個に調製した濃硫酸 4mlとメタノール20mlからなる混合溶媒に滴下した。反応溶液を室温にて30分間攪拌後、飽和重層水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して 1.24gの標記化合物を褐色粉末として得た。これをさらに精製することなく次の反応に用いた。

第3工程

4-〔5,6-ジヒドロ-2,3-ジイソプロピル-9-(3-ピリジルメチル)ピロロ〔2,3-f〕キノサリン-7-イル〕安息香酸の製造



4-〔1-(7,8-ジヒドロ-2,3-ジイソプロピル-5(2H)-キノキサリノン-6-イル)-2,2-ジメトキシエチル〕安息香酸メチル0.6g及び3-アミノメチルピリジン 0.202mlを酢酸10mlに溶解し、1時間加熱還流した。室温まで放冷後、水を

加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：30%酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、0.15gの淡褐色粉末を得た。

これをエタノール15mlに溶解し、5N水酸化ナトリウム水溶液 5mlを加え、室温で4時間攪拌した。攪拌下に希塩酸を加え析出した結晶を濾取した。水洗後、減圧下に乾燥し0.1gの標記化合物を淡褐色固体として得た。

融点：158～160°C

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ :

1.01(d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H), 1.17(d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H), 3.04(s, 4H), 3.18～3.32

(m, 2H), 5.90(s, 2H), 7.30(dd, $J=4.6, 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.44(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H),

7.52(d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.54(s, 1H), 7.91(d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 8.38(s, 1H),

8.41(d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H).

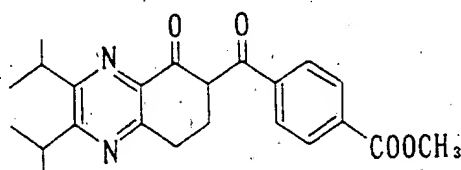
実施例201と同様の製法により、実施例202の化合物を得た。

実施例 203

4-〔4,5-ジヒドロ-7,8- ジイソプロピル-1-(3-ピリジルメチル) ピラゾロ〔5,4-f〕キノキサリン-3-イル〕安息香酸の製造

第1工程

4-(7,8-ジヒドロ-2,3-ジイソプロピル-5(2H)-キノキサリン-6-イル-カルボニル)安息香酸メチルの製造



5,6,7,8-テトラヒドロ-2,3-ジイソプロピル-5-キノキサリン 0.74gをテトラヒドロフラン20mlに溶解し、 -78°C でリチウムビストリメチルシリルアミドの1Mテトラヒドロフラン溶液3.51mlを滴下し、30分間攪拌した。これにテレフタル酸モノメチルクロライド0.7gのテトラヒドロフラン 5ml溶液を加え、1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：10%酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、0.58gの標記化合物を褐色固体として得た。
融点： $82\sim 84^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.30(d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 1.36(d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 2.82~2.87(m, 2H),

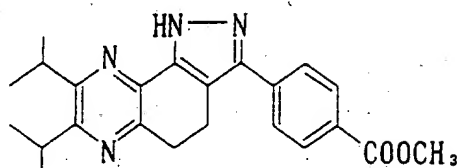
3.00~3.04(m, 2H), 3.37~3.45(m, 2H), 3.96(s, 3H), 7.66(d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H),

8.14(d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H).

第2工程

4-(4,5-ジヒドロ-7,8-ジイソプロピルピラゾロ〔5,4-f〕キノキサリン-3-

イル) 安息香酸メチルの製造



4-(7,8-ジヒドロ-2,3-ジイソプロピル-5(2H)-キノキサリン-6-カルボニル) 安息香酸メチル 0.58g を酢酸10mlに溶解し、ヒドラジン1水和物0.107mlを加え4時間加熱還流した。反応溶液を室温まで放冷後、飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒 5%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、0.524gの標記化合物を淡黄色固体として得た。

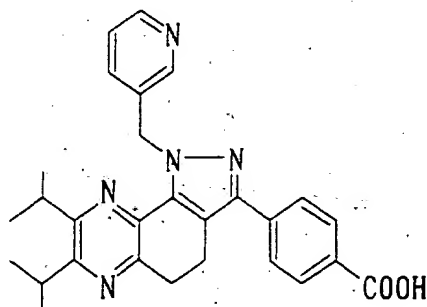
融点: 204~206°C

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ:

1.30(d, J=6.8Hz, 6H), 1.32(d, J=6.8Hz, 6H), 3.16~3.26(m, 4H), 3.32~3.39(m, 2H), 3.95(s, 3H), 7.83(d, J=8.6Hz, 2H), 8.12(d, J=8.6Hz, 2H).

第3工程

4-[(4,5-ジヒドロ-7,8-ジイソプロピル-1-(3-ピリジルメチル)ピラゾロ[5,4-f)]キノキサリン-3-イル]安息香酸の製造



4-(4,5-ジヒドロ-7,8-ジイソプロピルピラゾロ[5,4-f]キノキサリン-3-イル)安息香酸メチル 0.19gをN,N-ジメチルホルムアミド10mlに溶解し、0℃に冷却して水素化ナトリウム 0.04gを加え10分間攪拌した後、3-ピコリルクロリドハイドロクロリド 0.08gを加え10分間攪拌した。室温にてさらに30分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え析出した結晶を濾取し、水で洗浄後、減圧下に乾燥し、0.144gの淡褐色粉末を得た。

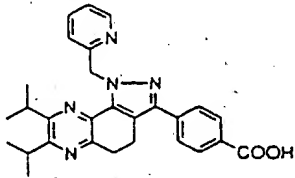
これをエタノール15mlに溶解し、5N水酸化ナトリウム水溶液 5mlを加え、室温で1時間攪拌した。攪拌下に希塩酸を加え析出した結晶を濾取した。水洗後、減圧下に乾燥し 0.13gの標記化合物を白色固体として得た。

融点：279～281℃

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ:

1.21(d, J=6.4Hz, 6H), 1.29(d, J=6.4Hz, 6H), 3.14～3.25(m, 4H), 3.27～3.37(m, 2H), 6.16(s, 2H), 7.21～7.28(m, 1H), 7.60～7.65(m, 1H), 7.85(d, J=8.2Hz, 2H), 8.17(d, J=8.2Hz, 2H), 8.49～8.56(m, 1H), 8.58～8.66(m, 1H).

実施例203と同様の製法により、実施例204の化合物を得た。

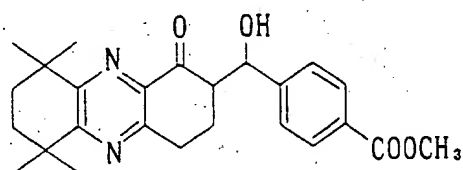
実施例	構造式	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ	融点 (°C)
204		1.01 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.26 (d, J=6.8Hz, 6H), 3.16~3.31 (m, 7H), 6.23 (s, 2H), 6.75 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.12~7.17 (m, 1H), 7.54 (ddd, J=2.1, 8.0, 8.0Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.6Hz, 2H), 8.16 (d, J=8.6Hz, 2H), 8.59~8.63 (m, 1H).	256~258

実施例 205

4-〔4,5,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,7,10,10-テトラメチル-1-(3-ピリジル)
メチルピロロ〔2,3-a〕フェナジン-3-イル〕安息香酸の製造

第1工程

4-〔(3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-6,6,9,9-テトラメチル-1(2H)-フェナジ
ン-2-イル)ヒドロキシメチル〕安息香酸メチルの製造



1,2,3,4,6,7,8,9-オクタヒドロ-6,6,9,9-テトラメチルフェナジン-1-オン
0.5g及びテレフタルアルデヒド酸メチル 0.38gをメタノール15mlに溶解し、水
酸化ナトリウムを少量加え一晩攪拌した。析出した結晶を濾取し少量のメタノ
ールで洗浄後、減圧下に乾燥し、0.53gの標記化合物を白色固体として得た。

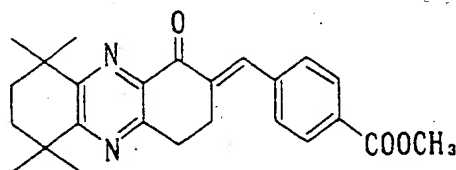
融点：190～192℃

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.30(s, 3H), 1.32(s, 3H), 1.38(s, 6H), 1.82(s, 4H), 1.85～1.92(m, 1H),
2.12～2.23(m, 1H), 2.89～2.92(m, 1H), 2.93～3.16(m, 3H), 3.92(s, 3H),
5.78～5.81(m, 1H), 7.48(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 8.06(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H).

第2工程

4-(3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-6,6,9,9-テトラメチル-1(2H)-フェナジ
ン-2-イリデン)安息香酸メチルの製造



4-[(3,4,6,7,8,9-ヘキサメチル-6,6,9,9-テトラメチル-1(2H)-フェナジノン-2-イル)ヒドロキシメチル]安息香酸メチル 0.53gを1,4-ジオキサン12 mlに溶解し、濃硫酸 1mlを加え60℃で 6時間攪拌した。反応液を飽和重曹水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をヘキサンで洗浄後、結晶を濾取して減圧下に乾燥し、0.36g.を標記化合物の淡黄色固体として得た。

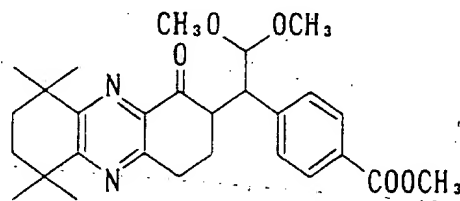
融点: 149~151℃

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.35(s, 6H), 1.41(s, 6H), 1.84(s, 4H), 3.10~3.23(m, 2H), 3.95(s, 3H),
7.50(d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 8.09(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H).

第3工程

4-[1-(3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-6,6,9,9-テトラメチル-1(2H)-フェナジノン-2-イル)-2,2-ジメトキシエチル]安息香酸メチルの製造



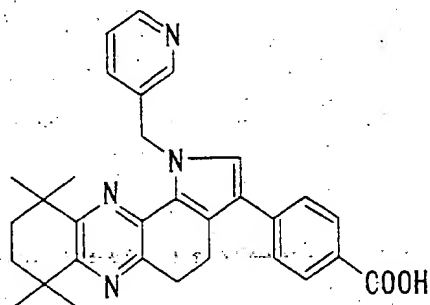
4-(3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-6,6,9,9-テトラメチル-1(2H)-フェナジノン-2-イリデン)安息香酸メチル0.6gをニトロメタン 7mlとテトラヒドロフラン 3mlの混合溶媒に溶解し、40%のメタノール性水酸化ベンジルトリメチルアンモニウム溶液 0.3mlを加えて、室温で一晩攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、有機層を希塩酸、水、飽和重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して 0.74gの淡褐色油状物質を得た。

これを塩化メチレン15mlとテトラヒドロフラン15mlの混合溶媒に溶解し、-35℃で28%ナトリウムメトキシド溶液0.78mlを加え40分間攪拌した。

この溶液を -35°C で個別に調製した濃硫酸 2mlとメタノール10mlからなる混合溶媒に滴下した。反応溶液を室温にて30分間攪拌後、飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して0.7gの標記化合物を褐色粉末として得た。これをさらに精製することなく次の反応に用いた。

第4工程

4-〔4.5.7.8.9.10-ヘキサヒドロ-7.7.10.10-テトラメチル-1-(3-ピリジルメチル)ピロロ〔2.3-a〕フェナジン-3-イル〕安息香酸メチルの製造



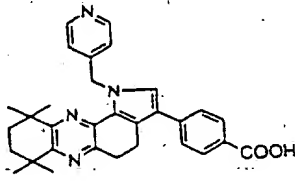
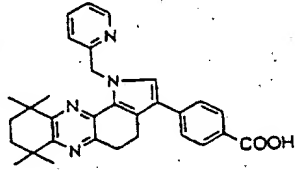
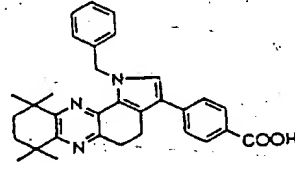
4-〔1-(3.4.6.7.8.9-ヘキサヒドロ-6.6.9.9-テトラメチル-1(2H)-フェナジノン-2-イル)-2.2-ジメトキシエチル〕安息香酸メチル0.4g及び3-アミノメチルピリジン 0.13mlを酢酸 8mlに溶解し、1時間加熱還流した。室温まで放冷後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：30%酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、0.2gの褐色粉末を得た。

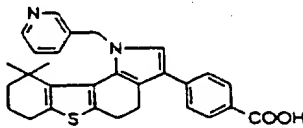
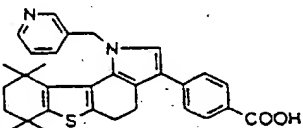
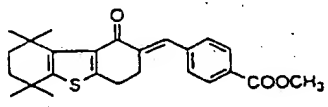
これをエタノール15mlに溶解し、5N水酸化ナトリウム水溶液 5mlを加え、 60°C で1時間加熱した。室温まで放冷後、攪拌下に希塩酸を加え析出した結晶を濾取した。水洗後、減圧下に乾燥し0.1gの標記化合物を淡黄色固体として得た。
融点： $245\sim 247^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ;

1.03(s, 6H), 1.23(s, 6H), 1.67(s, 4H), 3.05(s, 4H), 5.89(s, 2H), 7.28~
7.33(m, 1H), 7.40~7.44(m, 1H), 7.55(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.57(s, 1H), 7.92
(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 8.34~8.37(m, 1H), 8.38~8.43(m, 1H).

実施例 205 と同様の手法により、参考例 2, 3 で得たケトンおよび参考例
3 と同様の手法により得られた 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-9, 9-ジメチルチアナフ
ト〔2, 3-b〕シクロヘキサ-1-オンを用い実施例 206 ~ 212 の化合物を得
た。

実施例	構 造 式	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ	融点 (°C)
206		0.93 (s, 6H), 1.21 (s, 6H), 1.64 (s, 4H), 3.05 (s, 4H), 5.85 (s, 2H), 6.96~7.00 (m, 2H), 7.53~7.56 (m, 3H), 7.94 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.42~8.48 (m, 2H).	238~240
207		0.89 (s, 6H), 1.20 (s, 6H), 1.62 (s, 4H), 3.01~3.11 (m, 4H), 5.88 (s, 2H), 6.65 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.18~7.22 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.57 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.62~7.65 (m, 1H), 7.94 (d, J=8.2Hz, 2H), 8.50~8.52 (m, 1H).	282~284
208		1.06 (s, 6H), 1.23 (s, 6H), 1.67 (s, 4H), 3.04 (s, 4H), 7.06~7.11 (m, 2H), 7.16~7.21 (m, 1H), 7.24~7.30 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.55 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.92 (d, J=8.2Hz, 2H).	273~275

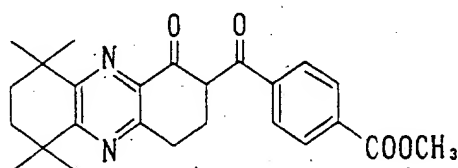
209		1.37 (s, 6H), 1.44 (brs, 2H), 1.88 (brs, 2H), 2.50~2.65 (m, 4H), 2.78 (t, J=7.3Hz, 2H), 5.45 (s, 2H), 7.10~7.14 (m, 1H), 7.22~7.29 (m, 2H), 7.43 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.88 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.05~8.10 (m, 1H), 8.35~8.40 (m, 1H).	223~224
210		1.28 (s, 6H), 1.38 (s, 6H), 1.52 (brs, 2H), 1.66 (brs, 2H), 2.60 (brs, 4H), 5.44 (s, 2H), 7.10~7.18 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.24~7.31 (m, 1H), 7.42 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.88 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.08 (brs, 1H), 8.35~8.41 (m, 1H), 12.75 (brs, 1H).	289~290
211		1.32 (s, 6H), 1.43 (s, 6H), 1.64~1.75 (m, 2H), 2.97 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.08 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 7.43 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.4Hz, 2H).	137.5~138

実施例 2 1 1

4-〔4.5.7.8.9.10-ヘキサヒドロ-7,7,10,10-テトラメチル-1-(3-ピリジルメチル)ピラゾロ〔5,4-a〕フェナジン-3-イル〕安息香酸の製造

第 1 工程

4-(3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-6,6,9,9-テトラメチル-1(2H)-フェナジノン-2-イル-カルボニル)安息香酸メチルの製造



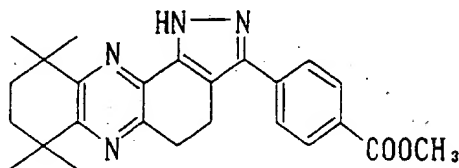
-60℃に冷却した塩化オキサリル 0.124mlの塩化メチレン10ml溶液に、ジメチルスルホキシド 0.2mlの塩化メチレン 1ml溶液を滴下し 5分間攪拌した。これに4-〔(3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-6,6,9,9-テトラメチル-1(2H)-フェナジノン-2-イル) ヒドロキシメチル〕安息香酸メチル0.5gの塩化メチレン10ml溶液を滴下し15分間攪拌後、トリエチルアミン 0.954mlを滴下した。反応溶液を室温まで昇温させ30分間攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出し、有機層を、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：5%酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、0.248gの標記化合物を淡黄色油状物質として得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :

1.34(s, 6H), 1.40(s, 6H), 1.83(s, 4H), 2.81~2.87(m, 2H), 2.98~3.04(m, 2H), 3.96(s, 3H), 7.67(d, J=8.6Hz, 2H), 8.14(d, J=8.6Hz, 2H).

第 2 工程

4-(4.5.7.8.9.10-ヘキサヒドロ-7,7,10,10-テトラメチルピラゾロ〔5,4-a〕

フェナジン-3-イル) 安息香酸メチルの製造

4-(3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-6,6,9,9-テトラメチル-1(2H)-フェナジン-2-イル-カルボニル) 安息香酸メチル 0.23gをメタノール10mlに溶解し、ヒドラジン 1水和物0.04mlを加え 1時間加熱還流した。反応液を氷で冷却し、析出した結晶を濾取した。少量のメタノールで洗浄後、減圧下に乾燥し 0.16gの標記化合物を白色固体として得た。

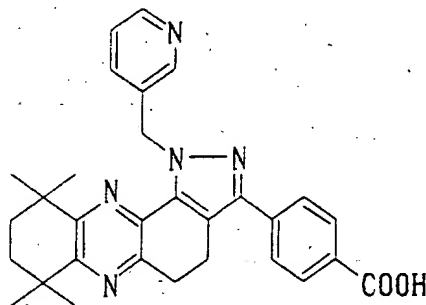
融点： 250～ 252°C

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :

1.34(s, 6H), 1.36(s, 6H), 1.80(s, 4H), 3.16~3.25(m, 4H), 3.95(s, 3H),
7.83(d, J=8.6Hz, 2H), 8.12(d, J=8.6Hz, 2H).

第 3 工程

4-(4,5,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,7,10,10-テトラメチル-1-(3-ピリジルメチル)ピラゾロ[5,4-a]フェナジン-3-イル) 安息香酸の製造



4-(4,5,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,7,10,10-テトラメチルピラゾロ[5,4-a]フェナジン-3-イル) 安息香酸メチル 0.20gをN,N-ジメチルホルムアミド10ml

に溶解し、0℃に冷却して水素化ナトリウム0.04gを加え10分間攪拌した後、3-ピコリルクロリドハイドロクロリド 0.09gを加え10分間攪拌した。室温にてさらに30分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をヘキサノージイソプロピルエーテル混合溶媒で洗浄し、減圧下に乾燥し 0.15gの淡褐色粉末を得た。

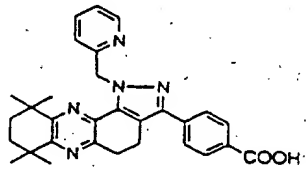
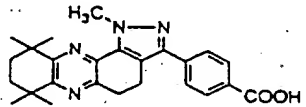
これをエタノール15mlに溶解し、5N水酸化ナトリウム水溶液 5mlを加え、室温で 4時間攪拌した。攪拌下に希塩酸を加え析出した結晶を濾取した。水洗後、減圧下に乾燥し0.1gの標記化合物を白色固体として得た。

融点： 265～ 267℃

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ:

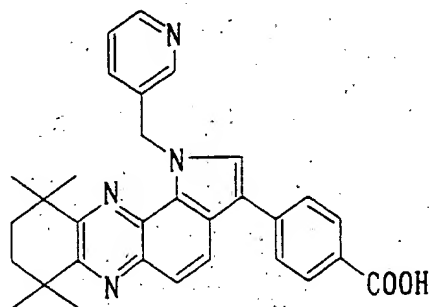
1.13(s, 6H), 1.27(s, 6H), 1.73(s, 4H), 3.16(s, 4H), 6.02(s, 2H), 7.29～7.34(m, 1H), 7.50～7.55(m, 1H), 7.83(d, J=8.1Hz, 2H), 8.01(d, J=8.1Hz, 2H), 8.42～8.46(m, 2H).

実施例 2 1 1 と同様の手法により、実施例 2 1 2 ～ 2 1 3 の化合物を得た。

実施例	構 造 式	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ	融点 ($^{\circ}\text{C}$)
212		0.98 (s, 6H), 1.24 (s, 6H), 1.67 (s, 4H), 3.18 (s, 4H), 6.07 (s, 2H), 6.77 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.20~7.25 (m, 1H), 7.63~7.69 (m, 1H), 7.83 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 8.01 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 8.48~8.53 (m, 1H).	280~282
213		1.28 (s, 6H), 1.32 (s, 6H), 1.77 (s, 4H), 3.10 (s, 3H), 4.31 (s, 3H), 7.81 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 8.00 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H).	300以上

実施例 2 1 4

4-〔7.8.9.10- テトラヒドロ-7.7.10.10- テトラメチル-1-(3-ピリジルメチル) ピロロ〔2.3-a〕フェナジン-3-イル〕安息香酸の製造



4-〔4.5.7.8.9.10- ヘキサヒドロ-7.7.10.10- テトラメチル-1-(3-ピリジルメチル)ピロロ〔2.3-a〕フェナジン-3-イル〕安息香酸エチル 0.07gを1,4-ジオキサン10mlに溶解し、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン0.03gを加え、一晩加熱還流した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：30%酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、0.05gの淡褐色粉末を得た。

これをエタノール10mlに溶解し、5N水酸化ナトリウム水溶液 5mlを加え、60℃で1時間加熱攪拌した。反応液を放冷後、攪拌下に希塩酸を加え析出した結晶を濾取した。水洗後、減圧下に乾燥し 0.03gの標記化合物を淡黄色固体として得た。

融点：286～288℃

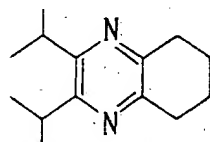
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ：

1.16(s, 6H), 1.36(s, 6H), 1.82(s, 4H), 6.31(s, 2H), 7.22～7.28(m, 1H), 7.34～7.39(m, 1H), 7.68(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.85(d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 8.03(d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 8.15(s, 1H), 8.27(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.36～8.44(m, 2H).

参考例 1

5.6.7.8-テトラヒドロ-2.3- ジイソプロピル-8- キノキサリノンの製造

工程 1

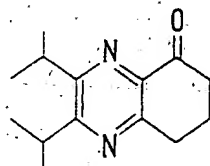
5.6.7.8-テトラヒドロ-2.3- ジイソプロピルキノキサリノンの製造

2.5-ジメチル-3,4-ヘキサンジオン8.7g及び1,2-シクロヘキサジアミン11.2mlを酢酸20mlに溶解し、30時間加熱還流した。放冷後、反応溶液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：5%酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、6.8gの標記化合物を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.25(d, $J=6.8\text{Hz}$, 12H), 1.84~1.92(m, 4H), 2.83~2.90(m, 4H), 3.23~3.34(m, 2H).

工程 2

5.6.7.8-テトラヒドロ-2.3- ジイソプロピル-8- キノキサリノンの製造

5.6.7.8-テトラヒドロ-2.3- ジイソプロピルキノキサリン1.5gを酢酸10mlに溶解後、無水クロム酸1.0gの酢酸 6ml、水 1ml溶液を滴下し、80℃で 2時間攪拌した。放冷後、反応溶液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し

て得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：10%酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、0.6gの標記化合物を褐色固体として得た。

融点：92～94℃

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ：

1.28(d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 1.32(d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 2.16～2.22(m, 4H), 2.75～2.78(m, 2H), 3.11～3.14(m, 2H), 3.33～3.43(m, 2H).

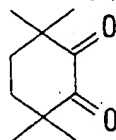
参考例 2

1,2,3,4,6,7,8,9-オクタヒドロ-6,6,9,9-テトラメチルフェナシン-1-オン

の製造

工程 1

3,3,6,6-テトラメチル-1,2-シクロヘキサンジオンの製造



窒素雰囲気下、キシレン11にナトリウム（40%油性ディスパージョン）44.6gを懸濁後、100℃に加熱し、2,2,5,5-テトラメチルヘキサンジカルボン酸エチル 50gのキシレン 100ml溶液を30分間かけて滴下し、さらに 2時間攪拌した。反応溶液を室温まで放冷後、氷冷で冷却し、50%硫酸水溶液 100mlを注意深く滴下した。この反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄して硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：5%酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、28gの淡黄色油状物質を得た。

これを酢酸70mlに溶解し、10℃で無水クロム酸 18gの酢酸70ml、水 9mlの混合溶液を滴下し、室温にもどしさらに 3時間攪拌した。反応溶液を水2lに注ぎ、析出した結晶を濾取し、水洗後、減圧下に乾燥して、19.5gの標記化合物を黄

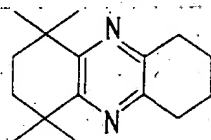
色固体として得た。

融点： 109～ 111℃

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ; 1.16(s, 12H), 1.87(s, 4H).

工程 2

1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9-オクタヒドロ-1, 1, 4, 4- テトラメチルフェナジンの製造



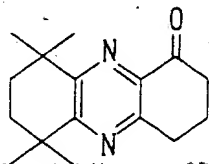
3, 3, 6, 6-テトラメチル-1, 2- シクロヘキサジエン20.0g 及び1, 2-シクロヘキサジエン20mlを酢酸20mlに溶解し、 6時間加熱還流した。放冷後、反応溶液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒： 5%酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、16.0g の標記化合物を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ;

1.28(s, 12H), 1.75(s, 4H), 1.86～1.90(m, 4H), 2.83～2.88(m, 4H).

工程 3

1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9-オクタヒドロ-6, 6, 9, 9- テトラメチルフェナジン-1- オン の製造



1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9-オクタヒドロ-1, 1, 4, 4- テトラメチルフェナジン8.0gを酢酸30mlに溶解後、無水クロム酸4.9gの酢酸30ml、水 4ml溶液を滴下し、80℃で

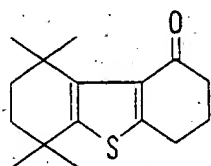
30分間攪拌した。放冷後、反応溶液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：20%酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、1.6gの標記化合物を褐色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ;

1.33(s, 6H), 1.35(s, 6H), 1.81(s, 4H), 2.15~2.23(m, 2H), 2.77(dd, $J=5.9, 6.9\text{Hz}$, 2H), 3.12(dd, $J=5.9, 5.9\text{Hz}$, 2H).

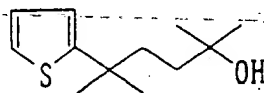
参考例 3

6,7,8,9-テトラヒドロ-6,6,9,9-テトラメチルチアナフト [2,3-b] - シクロヘキサ-1-オンの製造



工程 1

2,5-ジメチル-5-(2-チエニル)-2-ヘキサノールの製造



4-メチル-4-(2-チエニル) 吉草酸エチル 20.4gの無水ジエチルエーテル溶液 200mlに氷冷下、メチルマグネシウムブロミドのジエチルエーテル溶液 (3mol/l) 70mlを滴下し、10分間攪拌した後、室温でさらに 2.5時間攪拌した。反応溶液を氷冷し、注意深く飽和塩化アンモニウム水溶液を加え過剰の試薬を分解した後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して、標記アルコール体 19.8gを無色油状物

として得た。

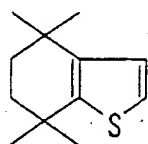
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) ;

1.16(s, 6H), 1.30~1.38(m, 2H), 1.38(s, 6H), 1.65~1.72(m, 2H),

6.77~6.80(m, 1H), 6.88~6.92(m, 1H), 7.13(d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H).

工程 2

4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4, 4, 7, 7- テトラメチルチアナフテンの製造



氷冷下、塩化アルミニウム 16gのジクロロメタン懸濁液 150mlに2,5-ジメチル-5-(2-チエニル)-2-ヘキサノール 19.8gを加え、30分間攪拌した。反応溶液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：n-ヘキサン）で精製し、9.3gの無色油状物を得た。

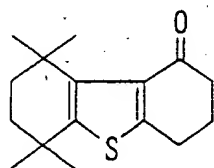
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) ;

1.23(s, 6H), 1.33(s, 6H), 1.65~1.75(m, 4H), 6.83(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H),

7.15(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H).

工程 3

6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6, 6, 9, 9- テトラメチルチアナフト [2, 3-b'] - シクロヘキサ-1- オンの製造



4,5,6,7-テトラヒドロ-4,4,7,7-テトラメチルチアナフテン9.3g及びコハク酸モノエチルクロリド9.4gを塩化メチレン 100ml中に加え、氷冷下1M塩化第2スズ塩化メチレン溶液 6.7mlを滴下し、室温にて 2.5時間攪拌した。反応溶液を氷水に注ぎ酢酸エチル 200mlで抽出し、有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をエタノール 100mlに溶解し、5N水酸化ナトリウム水溶液50mlを加え室温で 2時間攪拌した。反応溶液に希塩酸を加え酸性とした後、酢酸エチルを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して得られた固体残渣をn-ヘキサンで洗浄し、12.6gの白色固体を得た。

これをジエチレングリコール 150mlに懸濁し、水酸化ナトリウム8.6g及びヒドラジン1水和物6.4gを加え、窒素気流下 180℃で 4時間激しく攪拌した。放冷後、冷希塩酸中に注ぎ酢酸エチル 200mlで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮すると 10.4gの黄色油状物を得られた。

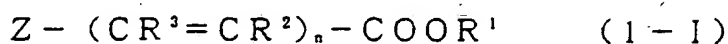
これにポリリン酸100gを加え、窒素気流下 170℃で 2時間攪拌した。放冷後、氷水に注ぎ、酢酸エチル 200mlで抽出し、有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：2%酢酸エチル／n-ヘキサン）で精製して、7.0gの標記化合物を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) :

1.28(s, 6H), 1.36(s, 6H), 1.66(s, 4H), 2.08~2.16(m, 2H), 2.53(t, J=6.8 Hz, 2H), 2.96(t, J=6.8 Hz, 2H).

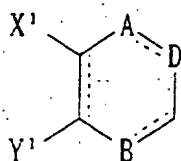
請求の範囲

1. 一般式(1-I)で表されるモノ又はポリエンカルボン酸誘導体またはそれらの生理的に許容される塩である。

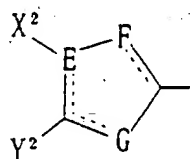


[式中 R^1 は水素原子またはカルボキシル基の保護基を表す。 R^2 及び R^3 は同一又は相異なる水素原子、ハロゲン原子、直鎖低級アルキル基、分岐低級アルキル基、直鎖低級アルコキシ基、分岐低級アルコキシ基若しくはアリール基を表し、 n は1~3の整数を表し、 n 個の R^2 及び n 個の R^3 は同一でも異なっているもよい。

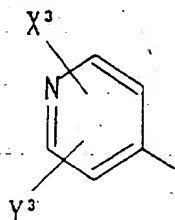
Z は式(1-II)、(1-III)又は(1-IV)



(1-II)



(1-III)



(1-IV)

{式中、 A 、 B 及び D はそれぞれ炭素原子、窒素原子、硫黄原子または酸素原子を意味し、炭素原子及び窒素原子は置換基を有しているもよい。 X^1 及び Y^1 は同一若しくは相異なる、水素原子、式 $-NR^4R^5$ で表される基、式 $-CR^6R^7R^8$ で表される基、式 $-OR^9$ で表される基、式 $-SR^{10}$ で表される基、

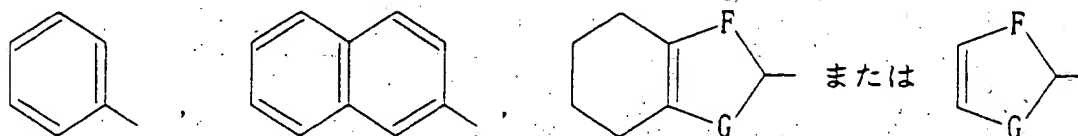
式- $S(→O)R^{11}$ で表される基または式- $S(→O)_2R^{12}$ で表される基を表す(ここで R^4 及び R^5 は同一もしくは相異なる水素原子、直鎖低級アルキル基、分岐低級アルキル基またはシクロアルキル基を意味し、 R^6 、 R^7 及び R^8 は同一もしくは相異なる水素原子、直鎖低級アルキル基または分岐低級アルキル基を意味する。 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} は、水素原子、直鎖低級アルキル基または分岐低級アルキル基を意味する。ただしAまたはBが置換基を有していてもよい炭素原子である時、 R^4 または R^5 はAまたはBの置換基と一緒にあって環を形成してもよい。)。また、 X^1 及び Y^1 は結合している炭素原子と一緒にあって、酸素原子、硫黄原子、窒素原子を含有していてもよい飽和または不飽和の環を形成していてもよく、この環は置換基を有していてもよい。また、この環の置換基はさらに一緒にあって酸素原子、硫黄原子、窒素原子を含有していてもよい飽和または不飽和の環を形成していてもよい。

Eは炭素原子または窒素原子を意味し、F及びGはそれぞれ炭素原子、窒素原子、硫黄原子または酸素原子を意味し、炭素原子及び窒素原子は置換基を有していてもよい。 X^2 及び Y^2 は同一若しくは相異なる、水素原子、式- NR^{13} 、 R^{14} で表される基、式- $CR^{15}R^{16}R^{17}$ で表される基、式- OR^{18} で表される基、式- SR^{19} で表される基、式- $S(→O)R^{20}$ で表される基または式- $S(→O)_2R^{21}$ で表される基を表す(ここで R^{13} 及び R^{14} は同一もしくは相異なる水素原子、直鎖低級アルキル基、分岐低級アルキル基またはシクロアルキル基を意味し、 R^{15} 、 R^{16} 及び R^{17} は同一もしくは相異なる水素原子、直鎖低級アルキル基または分岐低級アルキル基を意味する。 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} は、水素原子、直鎖低級アルキル基または分岐低級アルキル基を意味する。)。また、 X^2 及び Y^2 は一緒にあって、酸素原子、硫黄原子、窒素原子を含有していてもよい飽和または不飽和の環を形成していてもよく、この環は置換基を有していてもよい。

X^3 及び Y^3 は同一若しくは相異なる、水素原子、直鎖又は分岐の低級アルキル基、直鎖又は分岐の低級アルコキシ基、シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、フルオロアルキル基又はハロゲン原子を示す。

..... は単結合または二重結合を意味する。} で表される基を意味する。

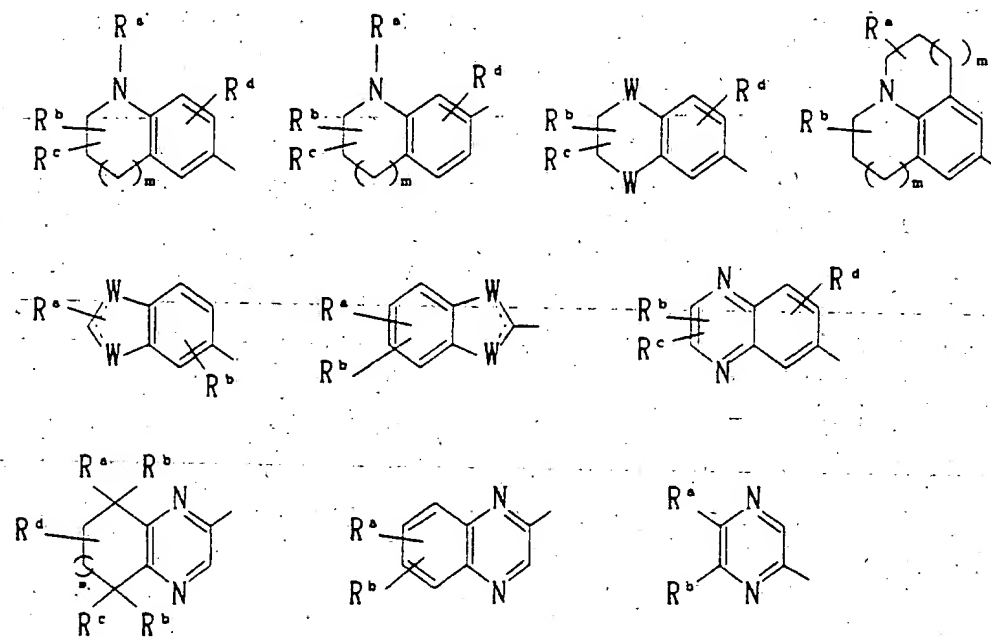
但し、Zが

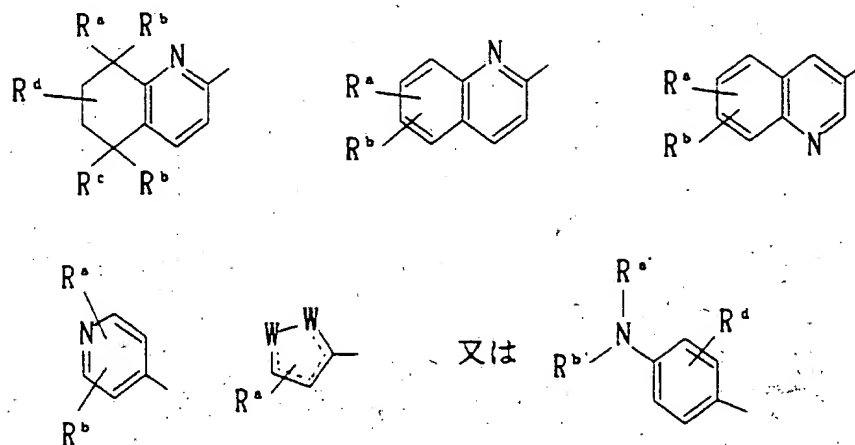


(式中、FおよびGは前記の意味を有する。)

で表される基である場合を除く。]

2. Zが式

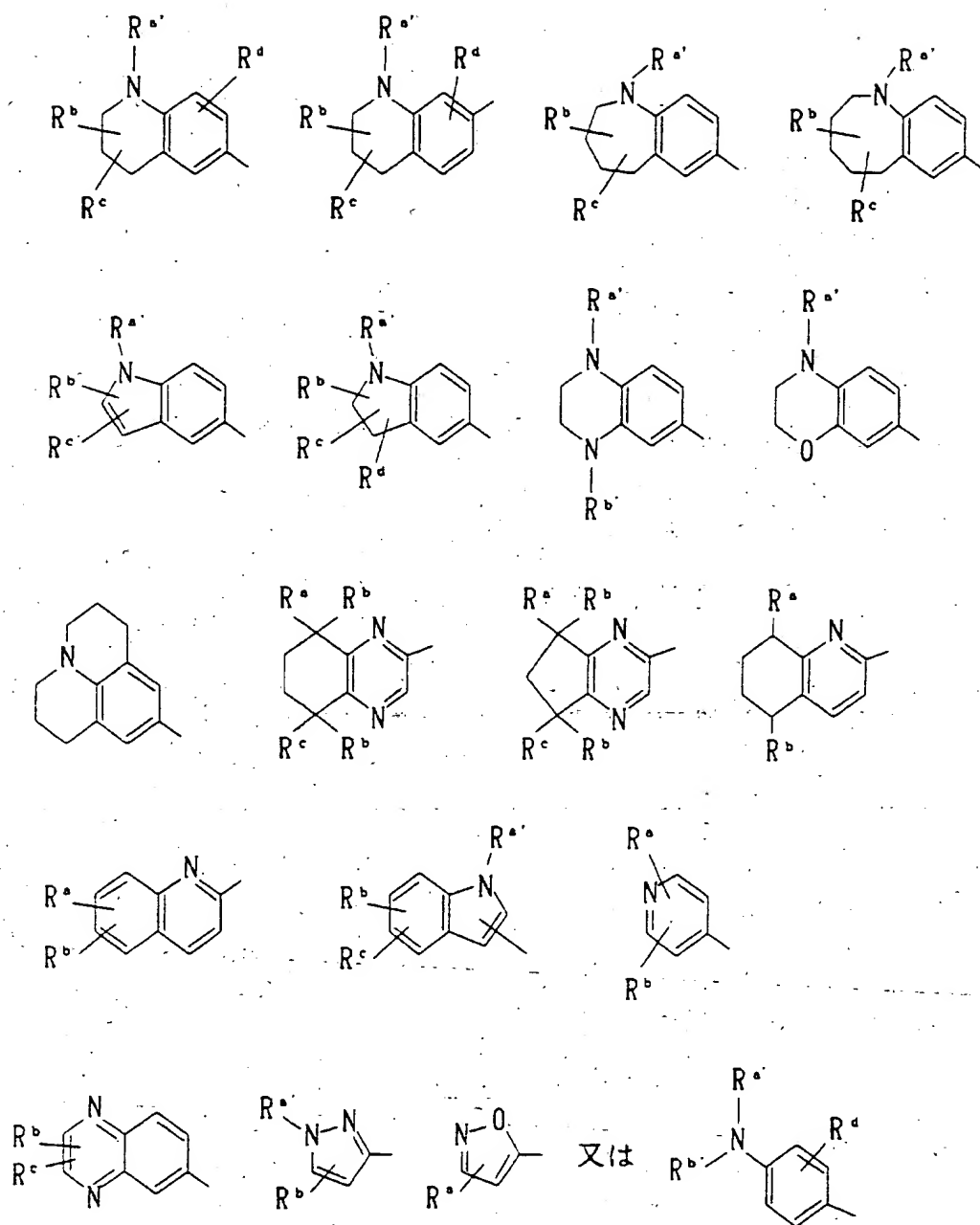




〔式中、R^a、R^b、R^c及びR^dはそれぞれ同一又は異なって水素原子、直鎖又は分岐の低級アルキル基、直鎖又は分岐の低級アルコキシ基、シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、フルオロアルキル基又はハロゲン原子を示し、これらの中の2個が一緒になって、酸素原子、硫黄原子、窒素原子を含有していてもよい飽和または不飽和の環を形成していてもよく、この環は置換基を有していてもよい。R^a及びR^bは水素原子、直鎖又は分岐の低級アルキル基、直鎖又は分岐の低級アルコキシ基、シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基又はフルオロアルキル基を意味する。mは0～3の数、m¹は0又は1、Wは>NR^a、>CR^aR^b、>SR^a、>S(→O)、>S(→O)₂、O、N、CR^a又はS(R^a、R^b及びR^cは同一又は異なって水素原子、直鎖又は分岐の低級アルキル基、直鎖又は分岐の低級アルコキシ基、シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、フルオロアルキル基又はハロゲン原子を示す。)で表される基を示し、各基中の2個のWは同一でも異なってもよい。〕

で表される基である請求項1記載のモノ又はポリエンカルボン酸誘導体またはそれらの生理的に許容される塩。

3. Zが式

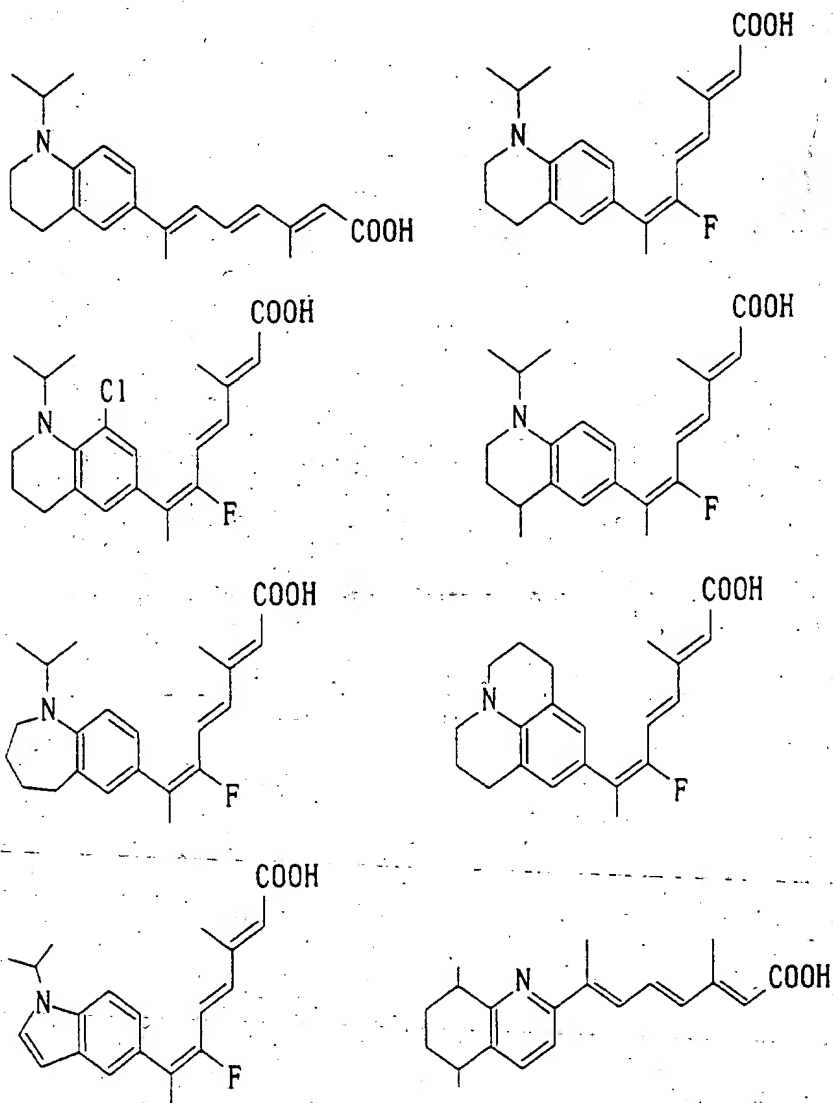


で表される基である請求項1記載のモノ又はポリエンカルボン酸誘導体またはそれらの生理的に許容される塩。

4. $n = 3$ である請求項1記載のモノ又はポリエンカルボン酸誘導体またはそれ

らの生理的に許容される塩。

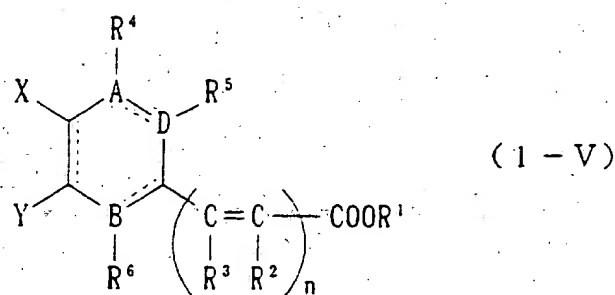
5. 下記のグループから選ばれる化合物である請求項1記載のモノ又はポリエンカルボン酸誘導体またはそれらの生理的に許容される塩。



6. 請求項1項記載のモノ又はポリエンカルボン酸誘導体またはそれらの生理的に許容される塩を有効成分とするRXRレセプターアゴニスト。
7. 請求項1項記載のモノ又はポリエンカルボン酸誘導体またはそれらの生理的に

に許容される塩を有効成分とする臓器移植時の免疫抑制、自己免疫疾患及び／または悪性新生物の予防・治療剤。

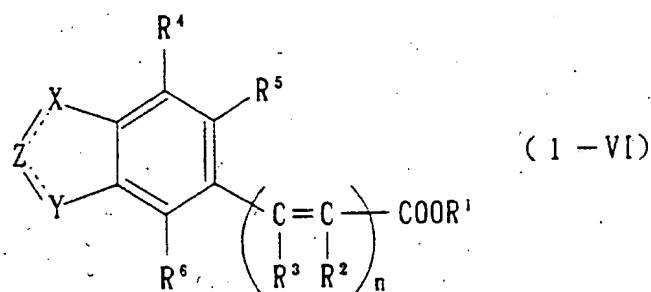
8. 自己免疫疾患が、乾癬、慢性関節リウマチ、多発性硬化症、血小板減少症、インスリン依存性糖尿病、アトピー性皮膚炎、全身性エリテマトーデスである請求項7記載の予防・治療剤。
9. 悪性新生物が急性前骨髄球性白血病又は急性骨髄球性白血病である請求項7記載の予防・治療剤。
10. 一般式(1-V)で表されるモノまたはポリエンカルボン酸誘導体またはそれらの生理的に許容される塩。



〔式中R¹は水素原子または保護基を表し、R²、R³、R⁴、R⁵及びR⁶は水素原子、ハロゲン原子、直鎖低級アルキル基、分岐低級アルキル基、直鎖低級アルコキシ基若しくは分岐低級アルコキシ基を表し、X及びYは同一若しくは相異なる式-NR⁷R⁸で表される基、式-CR⁹R¹⁰R¹¹で表される基、式-OR¹²で表される基、式-SR¹³で表される基、式-S(→O)-R¹⁴で表される基または式-S(=O)₂-R¹⁵で表される基を表す(R⁷及びR⁸は同一もしくは相異なる水素原子、直鎖低級アルキル基、分岐低級アルキル基またはシクロアルキル基を意味し、R⁹、R¹⁰及びR¹¹は同一もしくは相異なる水素原子、直鎖低級アルキル基または分岐低級アルキル基を意味する。R¹²、R¹³、R¹⁴またはR¹⁵は、水素原子、直鎖低級アルキル基または分岐低級アルキル基を意

味する。ただし R^7 または R^8 は R^4 または R^6 と環を形成してもよい。更に、 X 及び Y は炭素原子を介して環を形成しても良く、該環は二重結合を含んでも良い。）。 A 、 B 及び D は炭素原子、窒素原子、硫黄原子または酸素原子を意味し、 D は存在しなくても良い。 n は1～3の整数を表す。破線部分は単結合または二重結合を意味する。]

11. 一般式(1-VI)で表される請求項10記載のモノ又はポリエンカルボン酸誘導体またはそれらの生理的に許容される塩。

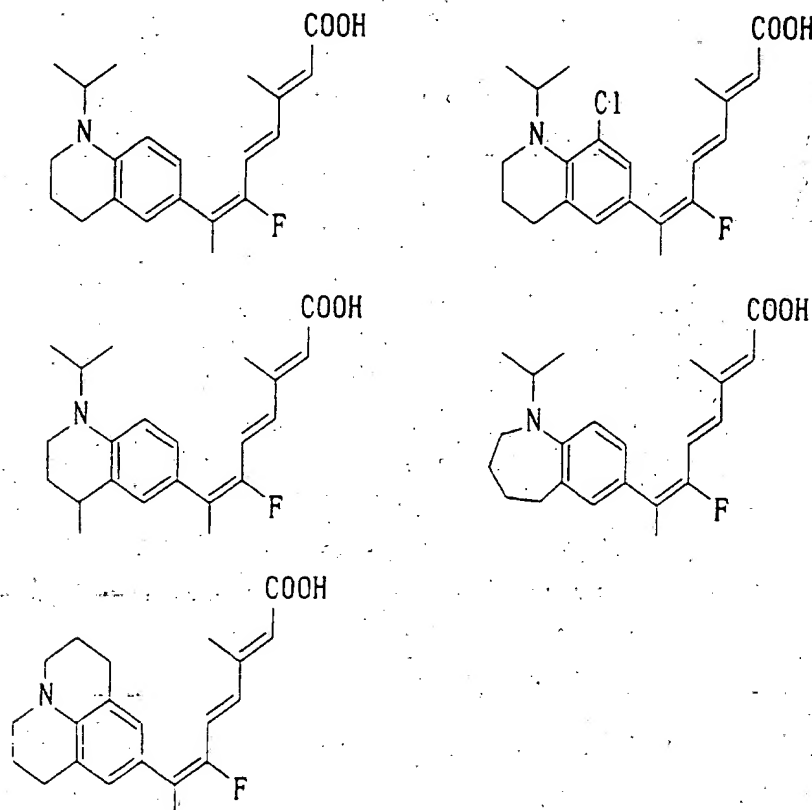


[式中、 X 及び Y は同一若しくは相異なる式 $-NR^7R^8$ で表される基または式 $-CR^9R^{10}R^{11}$ で表される基を表す(R^7 及び R^8 は同一もしくは相異なる水素原子、直鎖低級アルキル基、分岐低級アルキル基またはシクロアルキル基を意味し、 R^9 、 R^{10} 及び R^{11} は同一もしくは相異なる水素原子、直鎖低級アルキル基または分岐低級アルキル基を意味する。 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} または R^{15} は、水素原子、直鎖低級アルキル基または分岐低級アルキル基を意味する。但し R^7 または R^8 は R^4 または R^6 と環を形成してもよい。)。 Z は $-(CR^{16}R^{17})_1-$ 、 $-(CR^{18})_m-$ または $-(CR^{19}=CR^{20})_p-$ を表す(R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 及び R^{20} は水素原子または低級アルキル基を表し、 1 、 m 及び p は1～4の整数を表す)。 n は1～3の整数を表す。破線部分は単結合または二重結合を意味する。]

12. $n = 3$ である請求項10または11記載のモノ又はポリエンカルボン酸誘導体ま

たはそれらの生理的に許容される塩。

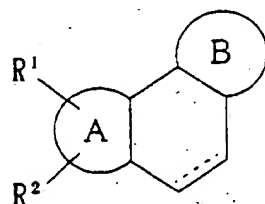
13. 下記のグループから選ばれる化合物である請求項10記載のモノ又はポリエンカルボン酸誘導体またはそれらの生理的に許容できる塩。



14. 請求項10項記載のモノ又はポリエンカルボン酸誘導体またはそれらの生理的に許容される塩を有効成分とするRXRレセプターアゴニスト。

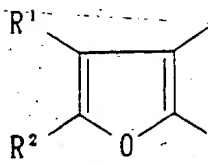
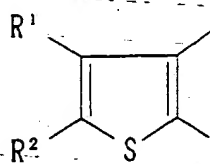
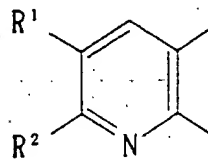
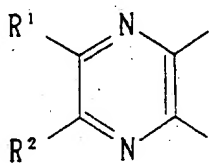
15. 請求項10項記載のモノ又はポリエンカルボン酸誘導体またはそれらの生理的に許容される塩を有効成分とする乾癬、慢性関節リウマチ、多発性硬化症等の自己免疫疾患及び／または悪性新生物の予防・治療剤。

16. 一般式(2-I)で示される複素環含有化合物またはそれらの生理的に許容される塩。

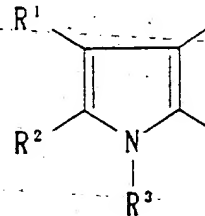


(2-1)

〔式中 R^1 及び R^2 は水素原子、低級アルキル基、アルケニルアルキル基、アルキニルアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、低級アルコキシアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基または両者が一緒になって形成する、低級アルキル基により置換された5～7員シクロアルキル環を示し、該シクロアルキル環は場合により、硫黄原子、酸素原子、スルフィニル基、スルフォニル基又は式 NR^3 (式中 R^3 は水素原子または低級アルキル基を意味する) で表される基を含んでもよい。破線部分は単結合または二重結合を意味する。A は

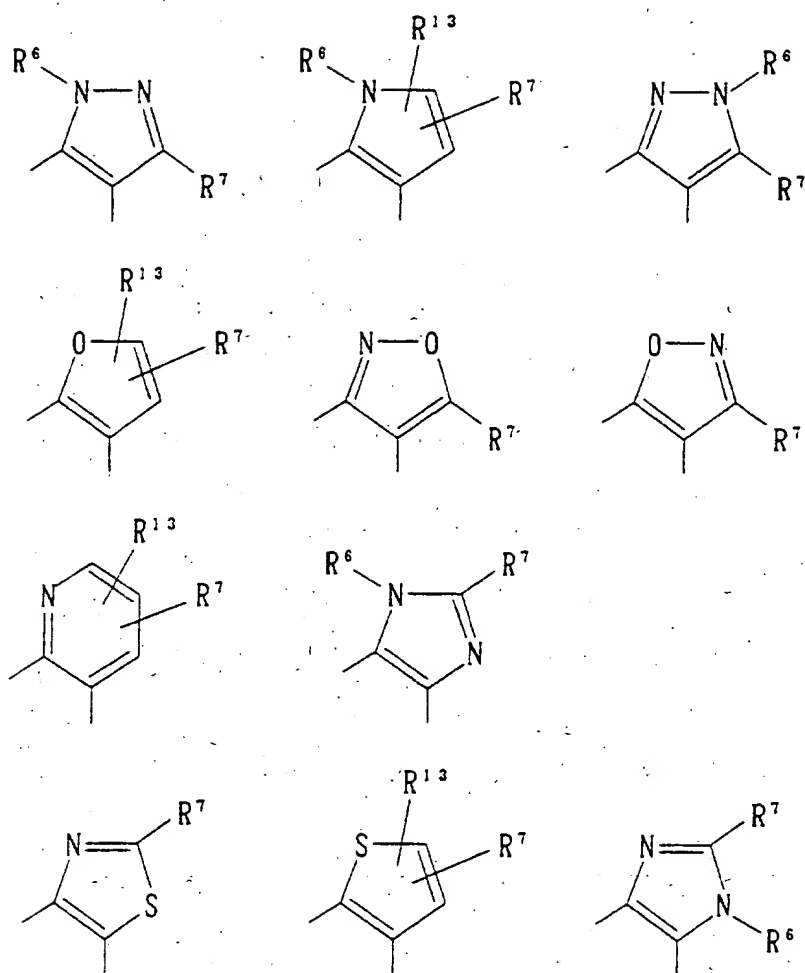


又は



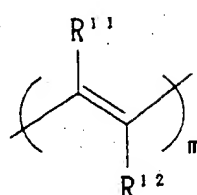
を示す)。

B は置換され、かつ窒素原子(N)、酸素原子(O)及びイオウ原子(S)からなる群からのヘテロ原子1または2個を有する不飽和の5または6員環構造であり、この複素環式基としては次の構造が挙げられる。



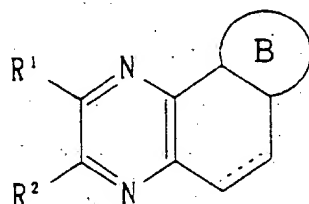
を示す（式中 R^6 は水素原子、低級アルキル基、アルケニルアルキル基、アルキニルアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、低級アルコキシアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基またはヘテロアリールアルキル基を表し、 R^{13} は水素原子、低級アルキル基又は低級

アルコキシ基を表し、 R^7 は式 $\text{—E—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C—R}^8$ を示す。（式中Eはアリール基、

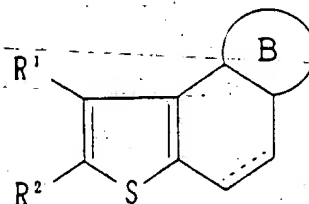
ヘテロアリール基又は式  を示す（式中R¹¹及びR¹²は水素

原子又は低級アルキル基を表わし、mは1～3の整数を表す。）。R⁸は水素原子、水酸基、低級アルコキシ基または-NR⁹R¹⁰（式中R⁹、R¹⁰は同一、または相異なる水素原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、アリール基、ヒドロキシアリール基、ヘテロアリール基またはR⁹、R¹⁰は、それらが結合している窒素原子と一緒に窒素、酸素または硫黄原子を含んでもよい環を形成することができる）を意味する。）

17. 一般式（2-II）または一般式（2-III）で表される化合物またはそれらの生理的に許容される塩。



(2-II)

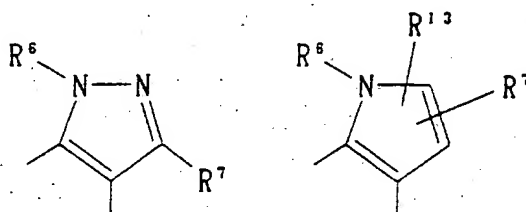


(2-III)

〔式中R¹及びR²は水素原子、低級アルキル基、アルケニルアルキル基、アルキニルアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、低級アルコキシアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基または両者が一緒になって形成する、低級アルキル基により置換された5～7員シクロアルキル環を示し、該シクロアルキル環は場合により、硫黄原子、酸素原子

子、スルフィニル基、スルフォニル基又は式 NR^3 (式中 R^3 は水素原子または低級アルキル基を意味する) で表される基を含んでもよい。破線部分は単結合または二重結合を意味する。

B は式



を示す。(式中 R^6 は水素原子、低級アルキル基、アルケニルアルキル基、アルキニルアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、低級アルコキシアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基、またはヘテロアリールアルキル基を表し、 R^{13} は水素原子、低級アルキル基又は

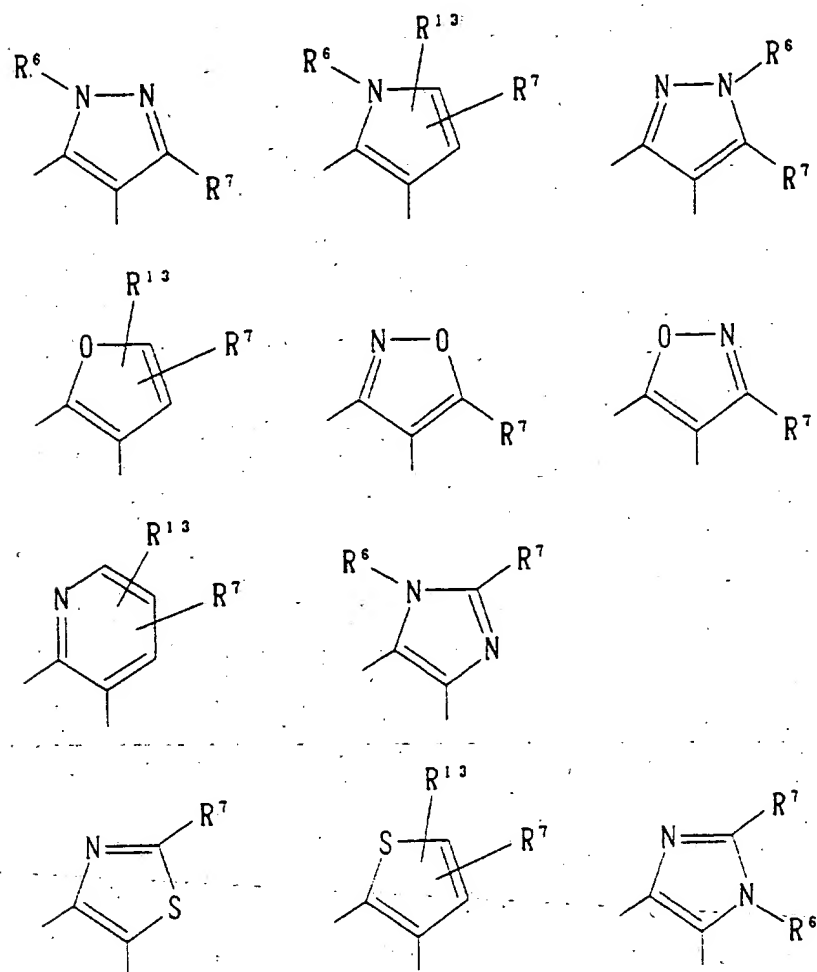
低級アルコキシ基を表し、 R^7 は式 $-\text{E}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}^8$ を示す。(式中Eはアリール

基、ヘテロアリール基又は式 $-(\text{C}(\text{R}^{11})=\text{C}(\text{R}^{12}))_m-$ を示す(式中 R^{11} 及び R^{12} は

は水素原子又は低級アルキル基を表わし、 m は1~3の整数を表す)。 R^8 は水素原子、水酸基、低級アルコキシ基または $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ (式中 R^9 、 R^{10} は同一、または相異なる水素原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、アリール基、ヒドロキシアリール基、ヘテロアリール基または R^9 、 R^{10} は、それらが結合している窒素原子と一緒に窒素、酸素または硫黄原子を含んでもよい環を形成することができる)を意味する)。

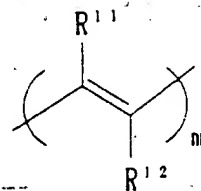
18. Bが置換され、かつ窒素原子(N)、酸素原子(O)、イオウ原子(S)か

らなる群からのヘテロ原子 1 又は 2 個を有する不飽和の 5 又は 6 員の複素環構造であり、この複素環式基としては次の構造が挙げられる。



(式中、R¹³ は水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を表し、R⁷は

式 —E—C(=O)—R^8 を示す。(式中Eはヘテロアリアル基又は式

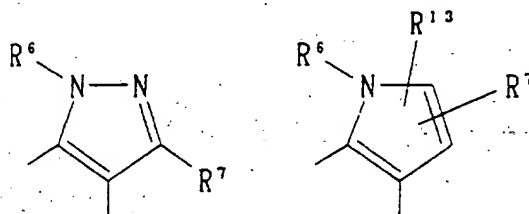


を示す(式中R¹¹及びR¹²は水素原子又は低級アルキル基を表し、mは1～3の整数を表す)。R⁸は—NR⁹R¹⁰(式中R⁹, R¹⁰は同一、又は相異なるヒ

ドロキシアリール基を表す。))

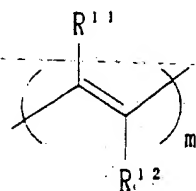
である請求項16記載の化合物又はそれらの生理的に許容される塩。

19. R^1 及び R^2 が、水素原子、アルケニルアルキル基、アルキルアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、低級アルコキシアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基であり、該シクロアルキル環は場合により、硫黄原子、酸素原子、スルフィニル基、スルフォニル基又は式 NR^3 (式中 R^3 は水素原子又は低級アルキル基を意味する) で表される基を含んでもよい。Bが式



を示す。(式中、 R^{13} は水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を表

し、 R^7 は式 $-E-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-R^8$ を示す。(式中Eはヘテロアリール基又は式

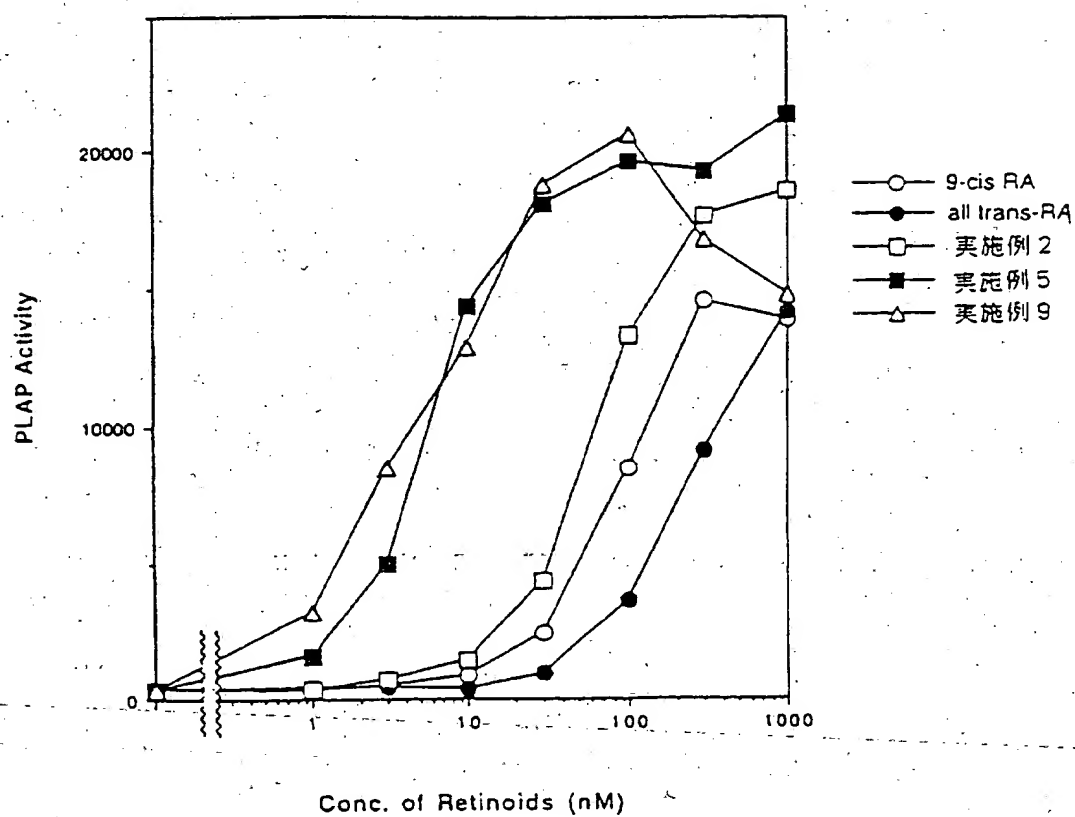


を示す。(式中 R^{11} 及び R^{12} は水素原子又は低級アルキル基

を表し、mは1～3の整数を表す。))

である請求項17記載の化合物又はそれらの生理的に許容される塩。

1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/02231

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. Cl ⁶ C07C53/00, C07C229/00, C07D209/08, C07D215/14, C07D223/16, C07D265/36, C07D471/06, C07D487/04, C07D495/04, According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC C07D521/00		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int. Cl ⁶ C07C53/00, C07C229/00, C07D209/00, C07D215/14, C07D223/00, C07D265/00, C07D471/00, C07D487/00, C07D495/00, C07D521/00 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS ONLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Stokker, Gerald E. "Heterocycles" 26(1) (1987) p. 157-162	1, 4, 10
X	De Koning, H. "Recl. Trav. Chim. Pays-Bas" 92 (5) (1973) p. 683-688	1, 4
X	Badar, Yasmeen "J. Chem. Soc., Perkin Trans." 1 (13) (1973) p. 1416-1424	1-4, 10, 12
A		5, 13
X	JP, 6-9616, A (F. Hoffmann-La Roche AG.), January 18, 1994 (18. 01. 94), examples 5, 6 & EP, 568898, A1 & AU, 9337108, A & CA, 2093577, A & ZA, 9303083, A & US, 5391766, A & NZ, 247523, A	1, 4, 6-8, 10, 12, 14, 15
X	Keidel, Siegfried "Mol. Cell. Biol" 14(1) (1994) p. 287-298	1, 4, 6, 10, 12, 14
X	US, 4977276, A (Oklahoma Agricultural and Mechanical Colleges),	1, 4, 7, 9, 10, 11,
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search January 18, 1996 (18. 01. 96)		Date of mailing of the international search report February 6, 1996 (06. 02. 96)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/02231

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	December 11, 1990 (11. 12. 90), Column 22 (Family: none)	12, 15
X A	Cai, Guolin "J. Am. Chem. Soc." 115(16) (1993) p. 1792-1798	1-3, 10, 11 5
X A	Robinson, Charles N. "Tetrahedron" 46(2) (1990) p. 335-340	1-3, 10, 11 5
X	JP, 2-268181, A (Valeas S.p.A.), November 1, 1990 (01. 11. 90), Example 11, page 13 & EP, 384450, A1 & CA, 2010811, A & US, 5039684, A & IT, 1228893, A	1-3, 10
X	Silhankova, Alexandra "Collect. Czech. Chem. Commun" 43(6) (1978) p. 1484-1487	1-3, 10
X	Makosza, M. "Synthesis" (12) (1987) p. 1142-1144	1-3, 10
X A	JP, 5-78315, A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), March 30, 1993 (30. 03. 93), Compound (II) and example, page 4 & EP, 511477, A1 & CA 2062587, A & US, 5239083, A	1-3, 5, 7, 9, 10, 11, 15 5
X A	US, 4894386, A (ICI Americas, Inc.), January 16, 1990 (16. 01. 90)	1-3, 10, 11 5
X	Varga, Janos M. "Mol. Immunol" 28(6) (1991) p. 641-654	1-2, 10, 11
X	Sunthankar, P. S. "J. Pharm. Sci." 82(2) (1993) p. 543-545	1, 10
P, X	WO, 9518130, A1 (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), July 6, 1995 (06. 07. 95)	1, 2, 10
X	JP, 1-316363, A (Toyama Chemical Co., Ltd.), December 21, 1989 (21. 12. 89), Table 6, page 16 & DE, 3906920, A1 & GB, 2216517, B & NL, 8900517, A & DK, 8901014, A & ZA, 8901583, A & ES, 2013067, A & US, 4948796, A & BE, 1002334, A & CH, 678427, A & IT, 1231942, B & CA, 1336429, A	1, 2, 10, 11
X	Livshits, N. D. "Khim. Prir. Soedin" (1) (1978) p. 63-70	1, 2, 10, 11
X	Yu, Melvin J. "Bioorg. Med. Chem. Lett." 1(2)	1, 3, 10,

International application No.

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/02231

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Claims 1 to 15 are characterized in that the compounds as set forth therein have mono- or polyenic carboxylic acid moieties, while claims 16 to 19 are characterized in that the compounds as set forth therein have fused heterocyclic rings. Therefore these two groups of inventions are impertinent to each other and thus are not considered as relating to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP

95/02231

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl.⁶ C07C53/00, C07C229/00, C07D209/08, C07D215/14, C07D223/16, C07D265/36, C07D471/06, C07D487/04, C07D495/04, C07D521/00</p>																	
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小額資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl.⁶ C07C53/00, C07C229/00, C07D209/00, C07D215/14, C07D223/00, C07D265/00, C07D471/00, C07D487/00, C07D495/00, C07D521/00</p> <p>最小額資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p>																	
<p>国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語):</p> <p>CAS ON LINE</p>																	
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>Stokker, Gerald E. "Heterocycles" 26 (1) (1987) p. 157-162</td> <td>1, 4, 10</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>De Koning, H. "Recl. Trav. Chim. Pays-Bas" 92 (5) (1973) p. 683-688</td> <td>1, 4</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>Badar, Yasmeen "J. Chem. Soc., Perkin Trans." 1 (13) (1973) p. 1416-1424</td> <td>1-4, 10, 12</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td></td> <td>5, 13</td> </tr> </tbody> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	X	Stokker, Gerald E. "Heterocycles" 26 (1) (1987) p. 157-162	1, 4, 10	X	De Koning, H. "Recl. Trav. Chim. Pays-Bas" 92 (5) (1973) p. 683-688	1, 4	X	Badar, Yasmeen "J. Chem. Soc., Perkin Trans." 1 (13) (1973) p. 1416-1424	1-4, 10, 12	A		5, 13
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号															
X	Stokker, Gerald E. "Heterocycles" 26 (1) (1987) p. 157-162	1, 4, 10															
X	De Koning, H. "Recl. Trav. Chim. Pays-Bas" 92 (5) (1973) p. 683-688	1, 4															
X	Badar, Yasmeen "J. Chem. Soc., Perkin Trans." 1 (13) (1973) p. 1416-1424	1-4, 10, 12															
A		5, 13															
<p><input checked="" type="checkbox"/> C口の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>																	
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日 の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と 矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため に引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規 性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文 献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性 がないと考えられるもの</p> <p>「&」 同一パテントファミリー文献</p>																	
<p>国際調査を完了した日</p> <p>18. 01. 96</p>		<p>国際調査報告の発送日</p> <p>06.02.96</p>															
<p>名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/JP)</p> <p>郵便番号 100</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>		<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>今村 玲英子</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3445</p>															

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 6-9616, A (エフ・ホフマン-ラ ロシュ アーゲー) 18. 1月. 1994 (18. 01. 94), 実施例 5, 6 & EP, 568898, A1 & AU, 9337108, A & CA, 2093577, A & ZA, 9303083, A & US, 5391766, A & NZ, 247523, A	1, 4, 6-8, 10, 12, 14, 15
X	Keidel, Siegfried "Mol. Cell. Biol" 14(1) (1994) p. 287-298	1, 4, 6, 10, 12, 14
X	US, 4977276, A (Oklahoma Agricultural and Mechanical Colleges), 11. 12月. 1990 (11. 12. 90), 第22欄 (ファミリーなし)	1, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 15
X A	Cai, Guolin "J. Am. Chem. Soc. " 115(16) (1993) p. 1792-1798	1-3, 10, 11, 5
X A	Robinson, Charles N. "Tetrahedron" 46(2) (1990) p. 335-340	1-3, 10, 11, 5
X	JP, 2-268181, A (ヴァレアス エスピー エイ), 1. 11月. 1990 (01. 11. 90), 第13頁実施例 11 & EP, 384450, A1 & CA, 2010811, A & US, 5039684, A & IT, 1228893, B	1-3, 10
X	Silhankova, Alexandra "Collect. Czech. Chem. Commun" 43(6) (1978) p. 1484-1487	1-3, 10
X	Makosza, M. "Synthesis" (12) (1987) p. 1142 -1144	1-3, 10
X A	JP, 5-78315, A (協和醸造工業株式会社), 30. 3月. 1993 (30. 03. 93), 第4頁化合物 (II) 及び実施例 & EP, 511477, A1 & CA, 2062587, A & US, 5239083, A	1-3, 5, 7, 9, 10, 11, 15 5
X A	US, 4894386, A (ICI Americas. Inc.), 16. 1月. 1990 (16. 01. 90)	1-3, 10, 11, 5

C (続き) 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	Varga, Janos M. "Mol. Immunol" 28(6)(1991) p. 641-654	1-2, 10, 11
X	Sunthakar, P. S. "J. Pharm. Sci." 82(2) (1993) p. 543-545	1, 10
P, X	WO, 9518130, A1 (明治製菓株式会社), 6. 7月. 1995(06. 07. 95)	1, 2, 10
X	JP, 1-316363, A (富山化学工業株式会社), 21. 12月. 1989(21. 12. 89), 第16頁表6 & DE, 3906920, A1 & GB, 2216517, B & NL, 8900517, A & DK, 8901014, A & ZA, 8901583, A & ES, 2013067, A & US, 4948796, A & BE, 1002334, A & CH, 678427, A & IT, 1231942, B & CA, 1336429, A	1, 2, 10, 11
X	Livshits, N. D. "Khim. Prir. Soedin" (1) (1978) p. 63-70	1, 2, 10, 11
X	Yu, Melvin J. "Bioorg. Med. Chem. Lett." 1(2) (1991) p. 107-110	1, 3, 10, 11
X	Renard, Pierre "Bull. Soc. Pharm. Lille" 35 (2-3)(1979) p. 125-138	1, 10, 11
X	Khristeiansen, M. G. "Dopov. Akad. Nauk Ukr. RSR, Ser. B" 32(9)(1970) p. 829-834	1, 2, 3, 10
X A	Gryaznov, A. P. "Izv. Timiryazevsk. S-kh. Akad." (3)(1988) p. 185-190	16, 18, 19 17
X	Sakakibara, Jinsaku "Hetrocycles" 27(2) (1988) p. 423-435	16
X A	Dolidze, S. V. "Khim. Geterotsikl. Soedin" (5) (1983) p. 608-612	16, 18, 19 17

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見(第1ページの1の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、 _____
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、 _____
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見(第1ページの2の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるときこの国際調査機関は認めた。

請求項1~15は、モノ又はポリエンカルボン酸を有する点が特徴であり、請求項16~19は縮合した複素環の部分に特徴があるため、これらの間には関連性がなく、単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明とはいえない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。